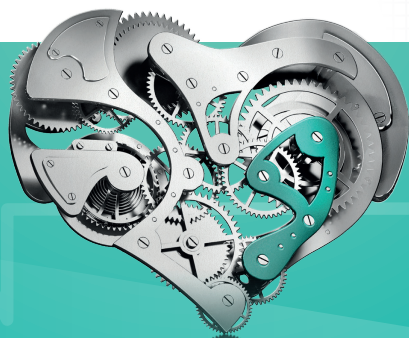


BIXEBRA[®]
ivabradinum



**FREKVENCE SRDCE
OPĚT PEVNĚ V RUCE**

Terapeutické indikace: ¹

Symptomatická léčba chronické stabilní anginy pectoris

Ivabradin je indikován k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris u dospělých s ischemickou chorobou srdeční s normálním sinusovým rytmem a srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min. Ivabradin je indikován:

- u dospělých, u kterých nejsou tolerovány nebo jsou kontraindikovány betablokátory
- nebo v kombinaci s betablokátory u pacientů, kteří jsou nedostatečně kontrolováni optimální dávkou betablokátoru.

Léčba chronického srdečního selhání

Ivabradin je indikován u chronického srdečního selhání třídy NYHA II až IV se systolickou dysfunkcí, u pacientů se sinusovým rytmem, jejichž srdeční frekvence je ≥ 75 tepů/min, v kombinaci se standardní terapií včetně léčby betablokátory, nebo pokud je léčba betablokátory kontraindikována nebo netolerována.

Dostupná balení Bixebry: ²

56 x 5 mg
112 x 5 mg
56 x 7,5 mg
112 x 7,5 mg



ISSN 0042-773X (print) / ISSN 1801-7592 (on-line)

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

3

2021
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

Indexováno v: EMBASE.Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovača |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



VÝSLEDKY LABORATORNÍ ANALÝZY SLOŽENÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU DIOZEN[®]

AKTUÁLNÍ ZPRÁVA UVNITŘ PUBLIKACE!

Měření provedla analytická laboratoř splňující požadavky Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL)
v oblasti testování léčiv.^{1,2}

KAZUISTIKY

Podkožní krvácení při hypotyreóze indukované pembrolizumabem

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Vericiguat u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí – studie VICTORIA

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsahuje i e-verzi



Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2021

abbvie



AMGEN®

Cardiovascular

AstraZeneca 



Dr.Max+



 NOVARTIS



 PRO.MED.CS
Praha a. s.



SANOFI 



STADA
Arzneimittel

Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES





-  **Rituximab v léčbě primárních glomerulopatií – naše zkušenosti**
Rituximab in the treatment of primary glomerulopathies – our experience
Karol Graňák, Matej Vnučák, Margaréta Pytliaková, Ľudovít Laca, Marián Mokáň, Ivana Dedinská

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

- Nezapomínáme na možnost biologické terapie hypercholesterolemie pomocí PCSK9-inhibitorů?**
Don't we forget about biological therapy of hypercholesterolemia with PCSK9-inhibitors?
Vladimír Soška, Ondřej Kyselák - - - - - 137
- Co nového přináší aktualizace CEAP klasifikace chronického žilního onemocnění z roku 2020?**
What's new in the 2020 update of the CEAP classification system of chronic venous disease?
Dalibor Musil - - - - - 143
- Možnosti léčby myelodysplastického syndromu v roce 2021**
Treatment strategies for myelodysplastic syndrome in 2021
Petra Bělohávková - - - - - 150
- Léčba tří pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou kladribinem, případně kombinací kladribinu a cyklofosfamidu a přehled léčby této nemoci**
Therapy of 3 patients with Erdheim-Chester disease with cladribin or cladribin in combination with cyclophosphamide. Case report and review of the therapy
Zdeněk Král, Zdeněk Řehák, Marta Krejčí, Renata Koukalová, Sabina Ševčíková, Luděk Pour, Martin Krejčí, Martin Štork, Viera Sandecká, Zdeněk Adam - - - - - 157
- Rivaroxaban v léčbě a prevenci recidivy žilního tromboembolismu u dětí**
Rivaroxaban for the treatment and prevention of recurrence of venous thromboembolism in children
Eliška Boženková, Miroslav Souček - - - - - 165
- Postavení moxonidinu v léčbě hypertenze**
The use of moxonidine in the treatment of arterial hypertension
Jan Vachek - - - - - 170

SLEDUJTE NÁS NA FACEBOOKU

AKTUÁLNÍ INFORMACE
ze vzdělávání lékařů a lékárníků

-  **odemykáme články** k aktuálním tématům
-  **upozorňujeme na** blížící se vzdělávací akce
-  **informujeme o** nových on-line kurzech s registrací zdarma
-  **připravujeme soutěže** o vstupenky na kongresy a předplatné časopisů ...

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>



- E Diferenciální diagnóza: „primární“ nebo sekundární diabetes aneb má význam u pacientů s diabetes mellitus 2. typu skrínovat Cushingův syndrom?**
Differential diagnosis: „primary“ or secondary diabetes – should Cushing’s syndrome be routinely screened in the patients with type 2 diabetes mellitus?

Karolína Melicharová, Ludmila Brunerová, Jana Urbanová, Jan Brož

- E Biomarker GDF-15 v kardiologii**
Biomarker GDF-15 in cardiology

Štěpán Havránek, Josef Marek

- E Transformace IgM-MGUS do Waldenströmovy makroglobulinemie u 2 z 6 pacientů v průběhu léčby syndromu Schnitzlerové**

Transformation of IgM-MGUS into Waldenström’s macroglobulinemia in two of six patients treated for Schnitzler’s syndrome

Zdeněk Adam, Miroslav Tomáška, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Marta Krejčí, Zdeněk Král, Zuzana Adamová, Sabina Ševčíková, Luděk Pour, Martin Štork, Martin Krejčí, Viera Sandecká

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Podkožní krvácení při hypotyreóze indukované pembrolizumabem

Pembrolizumab-induced hypothyreosis and subcutaneous bleeding

Pavel Polák, Jana Špeldová, Monika Bratová, Jiřina Zavřelová, Miroslav Penka - - - - - 175

- E Recidivující asfyktická zástava oběhu – neobvyklá manifestace SLE**

Recurrent respiratory arrests – an unusual manifestation of SLE

Adam Lukáč, Hana Matějovská Kubešová

- E Liver cirrhosis and pregnancy: a case report and review of literature**

Jaterní cirhóza a těhotenství: kazuistika a přehled literatury

Veronika Zvárová, Jiří Dolina, Michal Šenkyřík, Radek Kroupa, Lubomíra Horňáková, Petr Jabandžiev, Štěpán Hrabovský, Marta Číhalová, Jakub Hustý, Kornelia Mytsak, Lumír Kunovský

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Vericiguat u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí – studie VICTORIA

Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec - - - - - 180

KOMENTÁŘE / COMMENTARIES

Komentáře k analýze složení směsi flavonoidů v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC

Comment on the analysis of the composition of the flavonoid mixture in 500 mg Diozen tablets using the UHPLC method

František Kováčik, Anna Šantorová - - - - - 184

- E Komentář k článku Co může internista udělat pro svého pacienta po ischemické cévní mozkové příhodě**

Vnitř Lek 2021; 67(1): 7-14

Co může diabetolog udělat pro svého pacienta po iCMP?

How can a diabetologist help a patient after ischemic stroke?

Jan Brož, Jana Malinovská, Barbora Pelechová, Jana Urbanová, Ludmila Brunerová

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

E Zkušenost s péčí o pacienty s covidem-19 ve Velké Británii

COVID-19 patient care experience in the U.K.

Bashar Aldhoon

MEDICÍNA A PRÁVO / MEDICINE AND LAW

E Právní aspekty aplikace střevního mikrobiomu

Legal aspects of intestinal microbiome application

Šárka Špeciánová

ZPRÁVA Z KONGRESU / MEETING REPORT

E Evropský a světový kongres o hypertenzi 2021

The ESH-ISH ON-AIR Joint Meeting 2021

Michal Fejfuša

AIDIAN



Váš pomocník
při rozhodování
o léčbě.

nově easy CRP
a HbA1c!



QuikRead go®

Multifunkční plně automatizovaný
POCT analyzátor

CRP / CRP+Hb / Strep A / iFOBT / HbA1c

Všechny testy jsou hrazeny zdravotní pojišťovnou.

Pro více informací navštivte webové stránky

www.aidian.cz

nebo nás kontaktujte:

info@aidian.cz, +420 602 710 657

Spolehlivé a vysoce kvalitní rychlé testy na COVID-19

- BIOSYNEX, ACRO, GENSURE
- test na antigen SARS-CoV-2 ze slin / nosu / nosohltanu
- kombinovaný test SARS-CoV-2 a Influenza A/B
- test na protilátky IgG/IgM

Nově antigenní testy
ze slin a nosu!
Vhodné i pro děti

Pro testování není třeba žádný přístroj a výsledek je dostupný hned.



Švýcarská kvalita antigenního testu BIOSYNEX (z nosu a nosohltanu) za výhodnou cenu, množstevní slevy, udělena výjimka MZ ČR pro samotestování.

Nezapomínáme na možnost biologické terapie hypercholesterolemie pomocí PCSK9-inhibitorů?

Vladimír Soška^{1,2}, Ondřej Kyselák^{1,3}

¹Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně

²II. interní klinika, Lékařská fakulta MU, Brno

³Katedra laboratorních metod, Lékařská fakulta MU, Brno

U mnoha pacientů je obtížné dosahovat současné velmi nízké cílové hodnoty LDL-cholesterolu, doporučené k prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních komplikací. Pokud nestačí terapie statiny, ev. statiny v kombinaci s ezetimibem, má být zváženo přidání PCSK9-inhibitorů. PCSK9-inhibitory snižují LDL-CH v průměru o 50–60 % a redukuje riziko aterosklerotických kardiovaskulárních příhod. V současné době jsou vyhrazeny pro pacienty s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a pro pacienty s familiární hypercholesterolemií, u kterých nelze ani intenzivní terapií statiny s ezetimibem dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu. U těchto pacientů mohou být PCSK9-inhibitory indikovány i v případě statinové intolerance.

Klíčová slova: aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, familiární hypercholesterolemie, LDL-cholesterol, statiny, PCSK9-inhibitory.

Don't we forget about biological therapy of hypercholesterolemia with PCSK9-inhibitors?

In many patients it is difficult to achieve the current very low target LDL-cholesterol levels, recommended for the prevention of atherosclerotic cardiovascular events. If statin therapy or statins in combination with ezetimibe are not sufficient, addition of PCSK9 inhibitors should be considered. PCSK9 inhibitors reduce LDL-CH by an average of 50–60 % and reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular events. They are currently reserved for patients with atherosclerotic cardiovascular disease and for patients with familial hypercholesterolaemia, in whom despite intensive hypolipidemic therapy statins with ezetimibe the target LDL-cholesterol value is not reached. In these patients, PCSK9 inhibitors may also be indicated in case of statin intolerance.

Key words: atherosclerotic cardiovascular disease, familial hypercholesterolemia, LDL-cholesterol, statins, PCSK9-inhibitors.

Úvod

Jedním z hlavních rizikových faktorů pro rozvoj aterosklerózy a následně i aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (AS KVO) je zvýšená koncentrace cholesterolu, neseného v nízkodenzitních lipoproteinech (LDL, low density lipoproteins) (1, 2). Intervenční klinické studie jednoznačně prokázaly, že snížením koncentrace cholesterolu v LDL (LDL-CH) o 1 mmol/l dosáhneme zásadního zlepšení prognózy pacientů se snížením jejich rizika AS KVO o 20–25 % (3). Doporučené cílové hodnoty LDL-CH se postupně snižují v souvislosti s výsledky intervenčních studií s hypolipidemiky, především se statiny, ale také s novými hypolipidemiky ze skupiny inhibitorů PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin-kexin typ 9). Současné cílové

hodnoty LDL-CH, uvedené v nejnovějších doporučeních pro management dyslipidemií a redukcí kardiovaskulárního rizika, jsou uvedeny v Tab. 1; kategorizace pacientů dle jejich rizika je uvedena v Tab. 2 (4).

Tab. 1. Cílové hodnoty LDL-cholesterolu (4)

Kategorie rizika	Cílový LDL-cholesterol
Nízké	< 3,0 mmol/l
Středně zvýšené	< 2,6 mmol/l
Vysoké	< 1,8 mmol/l a snížení nejméně o 50 % z výchozí hodnoty
Velmi vysoké	< 1,4 mmol/l a snížení nejméně o 50 % z výchozí hodnoty
Extrémní	< 1,0 mmol/l

Tab. 2. Kategorizace rizika pacientů (4)

Kategorie rizika	
Nízké	SCORE < 1 %
Středně zvýšené	SCORE ≥ 1 < 5 %. Mladí pacienti s DM (1. typu < 35 let, 2. typu < 50 let), s trváním diabetu < 10 let, bez dalších RF
Vysoké	Velmi vysoký jeden RF (TK > 180/110 torr, LDL-CH > 4,9 mmol/l) Familiární hypercholesterolemie bez dalších RF DM bez orgánového postižení s trváním ≥ 10 let nebo s přídatným RF Chronické onemocnění ledvin s glomerulární filtrací < 1,0 ≥ 0,5 ml/s SCORE ≥ 5 < 10 % Lipoprotein(a) > 180 mg/dl (430 nmol/l)
Velmi vysoké	Zdokumentované aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění DM s orgánovým postižením nebo se 3 hlavními RF DM 1 typu s časným vznikem a s trváním > 20 let Chronické onemocnění ledvin s glomerulární filtrací < 0,5 ml/s SCORE ≥ 10 % Familiární hypercholesterolemie s přítomným dalším RF
Extrémní	Rekurentní aterotrombotická příhoda do dvou let od první události při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu s ezetimibem

Legenda: SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) – odečet 10letého kumulativního rizika vzniku první fatální kardiovaskulární příhody; DM – diabetes mellitus; RF – rizikový faktor

Dosahování velmi nízkého cílového LDL-CH

Základními léky pro snižování LDL-CH a tím i pro prevenci AS KVO jsou statiny, především atorvastatin a rosuvastatin, jejichž maximálními dávkami můžeme snížit LDL-CH o 50–55 %. Pokud monoterapie statiny nestačí, je dalším krokem přidání ezetimibu, které obvykle vede k aditivnímu poklesu LDL-CH o dalších asi 20–25 % (4). Takovéto celkové snížení LDL-CH o 50–60 % stačí pro dosažení cílových hodnot u velké části osob v kategoriích mírného, středního či vysokého rizika za předpokladu, že: a) tuto terapii dobře tolerují, b) nemají velmi vysoké výchozí hodnoty LDL-CH. Obtížnější bývá dosahování cílového LDL-CH u pacientů s manifestním AS KVO v kategorii velmi vysokého rizika, protože k dosažení cílových hodnot pod 1,4 mmol/l, nebo dokonce pod 1,0 mmol/l, nestačí často ani maximální dávky statinů v kombinaci s ezetimibem. Obdobným problémem je dosahování cílových hodnot LDL-CH u pacientů s familiární hypercholesterolemií (FH), kteří spadají do kategorie vysokého nebo velmi vysokého rizika (viz Tab. 2). Jejich výchozí LDL-CH je typicky nad 5 mmol/l (často v rozmezí 6–10 mmol/l), a jeho snížením o 50–60 % tak nelze dosáhnout cílový LDL-CH < 1,8 mmol/l, nebo < 1,4 mmol/l. U těchto dvou skupin pacientů (pacienti s manifestním AS KVO, pacienti s FH) je proto potřeba vždy zvážit možnost přidat do terapie také PCSK9-inhibitory (PCSK9-i), které jsou pro tyto pacienty určeny.

Mechanismus snižování LDL-CH pomocí PCSK9-inhibitorů

PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin-kexin like, typ 9) je protein, syntetizovaný v hepatocytech, který reguluje (snižuje) počet funkčních LDL-receptorů (LDLR) na povrchu hepatocytů. LDLR fyziologicky cirkulují mezi povrchem hepatocytů, kde naváží částici LDL, a přenesou ji do nitra buňky, kde je částice LDL v lysozomu degradována. LDLR se potom vracejí zpět na povrch hepatocytu. Počet těchto cyklů ale limituje protein PCSK9, který se také může vázat na LDLR. Komplex LDLR + LDL-částice + PCSK9 je ale v lysozomech degradován celý včetně LDLR, takže LDLR již nemůže recyklovat zpět na povrch hepatocytu. Výsledkem je snížení počtu LDLR a tím i zvýšení LDL-CH (5).

Pokud zabráníme vazbě PCSK9 na LDLR, zvýší se počet funkčních LDLR, urychlí se vychytávání a degradace částic LDL a hladina LDL-CH klesá. To je také princip terapie PCSK9-i. PCSK9-i je monoklonální protilátka proti bílkovině PCSK9, která se na ni naváže, inaktivuje ji a zabráni tak vazbě PCSK9 na LDLR. Výsledkem je zvýšení počtu LDLR a pokles LDL-CH. Ke klinickému použití jsou v ČR od roku 2018 k dispozici dvě tyto monoklonální protilátky schválené Evropskou lékovou agenturou: evolocumab (Repatha®) firmy Amgen a alirocumab (Praluent®) firmy Sanofi.

Dávkování PCSK9-inhibitorů

Alirocumab i evolocumab jsou léky pro parenterální použití a jsou aplikovány ve formě jedné podkožní injekce s frekvencí 1x za 2 týdny. Jsou dodávány v předplněných perech na jedno použití a jejich aplikace je velmi jednoduchá, takže po krátkém nácviku si je již pacienti aplikují sami doma. Repatha je v ČR k dispozici v dávce 140 mg. Registrovaná je i Repatha v dávce 420 mg s indikací homozygotní forma FH v dávkovacím režimu 1x za 2–4 týdny, tento preparát však v ČR nemá úhradu a není k dispozici. Praluent je nabízen v dávce 75 mg a 150 mg s tím, že dávku 150 mg lze indikovat při nedostatečném účinku základní dávky 75 mg. Od dubna 2021 je Praluent v ČR k dispozici i v dávce 300 mg v režimu 1x za 4 týdny. Oba PCSK9-i jsou velmi dobře tolerovány a jsou prakticky bez jakýchkoliv nežádoucích účinků (6, 7). Terapie PCSK9-i je léčbou centrovou. Seznam center, ve kterých lze tuto terapii podávat, je k dispozici na webových stránkách Všeobecné zdravotní pojišťovny a některých odborných společností, např. České kardiologické společnosti, České společnosti pro aterosklerózu nebo České internistické společnosti.

Účinek PCSK9-i na krevní lipidy, lipoproteiny a kardiovaskulární příhody

Koncentrace LDL-CH se po aplikaci alirocumabu i evolocumabu snižuje většinou o 50–60 % (8, 9). Podrobnější informace o efektu PCSK9-i na jednotlivé frakce krevních lipidů a lipoproteinů jsou uvedeny v tabulce 3. Za velmi cenný je považován také vliv PCSK9-i na snížení lipoproteinu(a), který je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj AS

KVO (10). Hladinu lipoproteinu(a) nelze ovlivnit statiny ani jinými dostupnými hypolipidemiky. Klinické studie s PCSK9-i prokázaly, že oba PCSK9-i mohou snižovat hladinu lipoproteinu(a) až o 30%. Pro oba PCSK9-i máme z klinických studií také důkazy o tom, že jejich přidání ke statinům u pacientů v sekundární prevenci dále snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu (11, 12). Nejnovější analýza výsledků studií s alirocumabem naznačuje, že s vysokou pravděpodobností dochází i ke snížení úmrtnosti ze všech příčin (13). Při interpretaci této analýzy je ale nutné vzít v úvahu fakt, že zmíněné studie nebyly koncipovány k průkazu změn celkové mortality.

Indikační kritéria pro přidání PCSK9-inhibitorů ke stávající terapii statiny

Pro úhradu této terapie z veřejného zdravotního pojištění musejí být splněna kritéria stanovená Státním ústavem pro kontrolu léčiv (14, 15). Jak již bylo zmíněno výše, je tato terapie hrazena z veřejného zdravotního pojištění pouze u 2 skupin pacientů ve velmi vysokém riziku AS KVO:

1. pacienti s manifestním AS KVO (ischemická choroba srdeční, ischemická cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka, ischemická choroba dolních končetin, stav po arteriální revaskularizaci);
2. pacienti s heterozygotní formou FH. Kritéria pro diagnostiku FH lze nalézt na webu České společnosti pro aterosklerózu (www.athero.cz), přičemž nejčastěji je pro diagnostiku používán nizozemský systém skórování DLNC (Dutch Lipid Network Criteria) (viz Tab. 4). Pacienti s podezřením na FH je možné odeslat k diagnostice do některého z center MedPed, specializovaného na tuto problematiku (seznam center je také uveden na www.athero.cz).

Tito pacienti mají být léčeni vysoce intenzivní hypolipidemickou terapií, kterou se rozumí maximální tolerovaná dávka atorvastatinu nebo rosuvastatinu v kombinaci s ezetimibem. Pokud má pacient při max. tolerované terapii statiny LDL-CH vyšší, než je níže uvedená regulačním

Tab. 3. Průměrné změny hladiny krevních lipidů po podání PCSK9-inhibitorů (16–18)

	Změna od výchozí hladiny v %
Celkový cholesterol	-36 %
LDL-cholesterol	-58 %
HDL-cholesterol	+6 %
Triglyceridy	-13 až -16 %
Non-HDL-cholesterol	-52 %
Apolipoprotein B	-47 %
Lipoprotein(a)	-26 až -29 %

orgánem (SÚKL) stanovená hodnota, má být přidán do terapie PCSK9-i. Původně (v době příchodu PCSK9-i na trh v ČR) byla tato hodnota LDL-CH pro pacienty s FH > 4,0 mmol/l, pro pacienty s manifestním AS KVO > 3,0 mmol/l. V roce 2021 již platí mírnější kritéria: pro pacienty s FH > 3,1 pro pacienty s s manifestním AS KVO > 2,5 mmol/l (14, 15). Pokud má pacient s FH manifestní AS KVO, platí pro něj samozřejmě hodnota LDL-CH > 2,5 mmol/l. Je nutné zdůraznit, že tyto stanovené hladiny LDL-CH nejsou hodnotami cílovými, definovanými odbornými doporučeními, ale jde o „cutt-off“ hodnoty, při kterých má být ke stávající hypolipidemické terapii přidán PCSK9-inhibitor. Intolerance statinů sama o sobě není indikací k terapii PCSK9-i, pokud nejde o intoleranci u pacienta spadajícího do jedné ze dvou výše uvedených skupin.

Kdo by měl být odeslán do centra pro biologickou terapii PCSK9-i?

- a) Všichni pacienti s manifestním AS KVO, kteří jsou na max. tolerované terapii statiny (ev. i v kombinaci s ezetimibem) a kteří mají při této terapii LDL-CH nad 2,5 mmol/l. Ti jsou indikováni k přidání inhibitorů PCSK9 k jejich stávající hypolipidemické terapii. U naprosté většiny z nich pak lze dosáhnout cílové hodnoty LDL-CH < 1,4, ev. i < 1,0 mmol/l.
- b) Všichni pacienti s FH, kteří jsou na max. tolerované terapii statiny (ev. i v kombinaci s ezetimibem) a kteří mají při této terapii LDL-CH nad 3,1 mmol/l.

Tab. 4. Dutch Lipid Network Criteria pro diagnostiku Familiární hypercholesterolemie

Skupina 1. Rodinná anamnéza	Body
a) prvostupňový příbuzný se známou předčasnou ICHS (< 55 let u mužů, < 60 let u žen) nebo	1
b) prvostupňový příbuzný se známou hladinou LDL-c > 95. percentil podle věku a pohlaví v dané zemi nebo	1
c) děti < 18 let se známou hladinou LDL-c > 95. percentil podle věku a pohlaví v dané zemi	1
Skupina 2. Osobní anamnéza	
a) předčasná ICHS (< 55 let u mužů, < 60 let u žen)	2
b) předčasná manifestace postižení cerebrálních nebo periferních tepen (< 55 let u mužů, < 60 let u žen)	1
Skupina 3. Fyzikální vyšetření	
a) šlachové xantomy	6
b) arcus lipoides corneae u osoby pod 45 let věku	4
Skupina 4. Laboratorní výsledky (LDL-cholesterol v mmol/l)	
> 8,5	8
6,5–8,4	5
5,0–6,4	3
4,0–4,9	1
Skupina 5. Molekulárně genetické vyšetření (analýza DNA)	
Zjištění kauzální mutace v genech pro LDL-receptor, apolipoprotein B nebo PCSK9	8

ICHS = ischemická choroba srdeční. Z každé skupiny lze použít k bodování pouze jednu položku. Hodnocení: skóre nad 8 bodů = jistá FH; skóre 6–8 bodů = pravděpodobná FH; skóre 3–5 bodů = možná FH; 0–2 body = nepravděpodobná FH

Jediný PCSK9i podávaný 1× měsíčně v jednom peru^{1,2}

NOVINKA

Praluent 300 mg

Předplněné jedno pero jednou měsíčně¹



PRALUENT v kombinaci s maximálně tolerovanou dávkou statinu pomáhá snižovat riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním.¹

Praluent®
alirocumab

PRALUENT je jediný inhibitor PCSK9, který je spojen se snížením úmrtí z jakékoliv příčiny v KV studiích. *1,2,3

Zkrácená informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: Praluent 75 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 150 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 300 mg injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Alirocumabum 75 mg nebo 150 mg v 1 ml roztoku, nebo 300 mg ve 2 ml roztoku. **Indikace:** *Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie:* Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinů, samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. *Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění:* Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C, jako doplněk korigující další rizikové faktory: v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu a jinou hypolipidemickou léčbou či bez ní, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá počáteční dávka aliocumabu je 75 mg podaných subkutánně jednou za 2 týdny. U pacientů, u kterých je zapotřebí výraznější snížení LDL cholesterolu (> 60 %), může být počáteční dávka 150 mg podávaná jednou za 2 týdny nebo dávka 300 mg jednou za 4 týdny podávaná subkutánně. Pro podání dávky 300 mg je zapotřebí podat buď jednu injekci s obsahem 300 mg, nebo následně 2 injekce s obsahem 150 mg do dvou rozdílných míst aplikace. Subkutánní podání do stehna, břicha nebo horní části paže. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Praluent u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Zkušenost s aliocumabem u pediatrické populace je limitována 18 pacienty ve věku 8 až 17 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií (HoFH). Ve srovnání se známým bezpečnostním profilem u dospělých nebyl zjištěn žádný nový bezpečnostní nále. U pediatrických pacientů mladších 8 let nebyly studie s aliocumabem provedeny. U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s mírnou nebo se středně závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávky. Každé předplněné pero nebo předplněná injekční stříkačka je pouze pro jednorázové použití. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby je nutno vyloučit sekundární příčiny hyperlipidemie nebo smíšené dyslipidemie. Aliocumab má být u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a jater používán s opatrností. Pokud se vyskytnou známky a příznaky závažných alergických reakcí, léčba aliocumabem musí být ukončena a musí být zahájena vhodná symptomatická léčba. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Interakce:** Aliocumab je biologický léčivý přípravek, nepředpokládá se jeho farmakokinetický vliv na jiné léčivé přípravky a na izoenzymy cytochromu P450. Statiny a jiná hypolipidemická terapie zvyšují produkci PCSK9, což vede ke zvýšení clearance touto cestou a ke snížení systémové expozice aliocumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Používání aliocumabu se nedoporučuje během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu aliocumabem. Není známo, zda se aliocumab vylučuje do lidského mateřského mléka, je nutné rozhodnout, zda v tomto období přerušit kojení nebo přerušit používání aliocumabu. Nejsou k dispozici žádné údaje o nepříznivých účincích na plodnost u lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Aliocumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté: známky a příznaky onemocnění horních cest dýchacích, svědění, reakce v místě injekce (erytém/zčervenání, svědění, otoky, bolest/citlivost). **Vzácné:** hypersenzitivita, hypersenzitivní vaskulitida, kopřivka, numulární ekzém. **Předávkování:** Nutná symptomatická léčba. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v chladničce (2–8 °C). Chránit před mrazem. Mimo chladničku max. 30 dní, chránit před světlem, při teplotě do 25 °C. **Doba použitelnosti:** Praluent 75 mg 3 roky, Praluent 150 mg, 300 mg 2 roky. **Balení:** 1, 2 nebo 6 předplněných per. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie; F - 75008 Paris; Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1031/001-12. **Datum revize textu:** 14. 12. 2020. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Použití léčivého přípravku je s ohledem na veřejný zájem koncentrováno do specializovaných pracovišť, která jej účtují jako zvlášť účtovany přípravek zdravotní pojišťovně na základě smlouvy uzavřené mezi nimi a zdravotní pojišťovnou. V takovém případě je Praluent 75 mg injekční roztok a Praluent 150 mg injekční roztok v předplněném peru plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Praluent 300 mg injekční roztok v předplněném peru bude dostupný na trhu v České republice od 1. 5. 2021 a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz.

KV = kardiovaskulární; PCSK9i = inhibitor proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9.

Literatura

1. Souhrn údajů o přípravku PRALUENT, datum poslední revize textu 14. 12. 2020. 2. SPC přípravku Repatha. 3. Sabatine S. M. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease N Engl J Med. 2017;376:1713–22.

* Pouze s nominální statistickou významností podle hierarchické shlukové analýzy (HR 0,85, 95% CI 0,73–0,98).

Praluent®
alirocumab

Určeno pro odbornou veřejnost.
MAT-CZ-2100293 - 1.0 - 03/2021

SANOFI

Upřesnění k postupu u pacientů s FH nebo s manifestním AS KVO, kteří netolerují statiny: pokud pacient netoleruje atorvastatin ani rosuvastatin, má být léčen maximální tolerovanou dávkou jiného statinu (fluvastatin, simvastatin) v kombinaci s dalším hypolipidemikem, jako je ezetimib, v případě průkazu úplné statinové intolerance pak jiným hypolipidemikem v monoterapii (ezetimib). Případné nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie má být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci (intolerance, nedostatečná účinnost...). Informaci stran intolerance jednotlivých statinů je třeba konkrétně uvést ve zdravotnické dokumentaci. Indikační omezení SÚKL pak dále uvádí, že: „intolerance atorvastatinu a rosuvastatinu má být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jejich vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po jejich znovu nasazení. Izolované zvýšení CK, nepřesahující 4násobek horních mezí, bez klinické symptomatologie, není považováno za statinovou intoleranci“.

V případě nejasnosti, zda je pacient indikován k terapii PCSK9-i, lze pacienty s kompletní zdravotní dokumentací odeslat ke konzultaci do některého z center této biologické terapie. Všechny potřebné

informace k terapii PCSK9-i jsou také k dispozici např. na webu České společnosti pro aterosklerózu (www.athero.cz). V současné době je na terapii PCSK9-i pravděpodobně jen část pacientů, kteří jsou k této léčbě indikováni.

Samoplátci

Výše uvedená limitující indikační kritéria pro preskripci PCSK9-i se nevztahují na samoplátce. Pokud je pacient ochoten si terapii PCSK9-i hradit, může být léčen PCSK9-i, aniž by spadal do některé z výše uvedených rizikových skupin pacientů, nemusí být léčen maximálně tolerovanou dávkou statinů, ani jeho LDL-CH nemusí být nad uvedené „cut-off“ hodnoty.

Závěr

PCSK9-i představují velmi účinnou a bezpečnou metodu nejen pro dosažení velmi nízkých cílových hodnot LDL-CH, ale především pro zlepšení prognózy pacientů s velmi vysokým rizikem AS KVO. Tato moderní a vysoce efektivní terapie by proto měla být nabídnuta všem pacientům, kteří splňují příslušná indikační kritéria.

LITERATURA

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–2472.
2. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41: 2313–2330.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207–274.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; 41: 111–188.
5. Awan Z, Baass A, Genest J. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): lessons learned from patients with hypercholesterolemia. *Clin Chem* 2014; 60: 1380–1389.
6. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40–51.
7. Ling H, Burns TL, Hilleman DE. An update on the clinical development of proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors, novel therapeutic agents for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovasc Ther* 2014; 32: 82–88.
8. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014; 129: 234–243.
9. Li C, Lin L, Zhang W et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: 1–14.
10. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1278–1288.
11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
13. Labos C, Brophy JM, Sniderman A et al. Mortality Benefit of Alirocumab: A Bayesian Perspective. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(20): e013170.
14. Praluent. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0186946&tab=-prices>.
15. Repatha. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0186946&tab=-prices>.
16. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. *European Heart Journal* 2016; 37: 536–U103.
17. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 1489–1499.
18. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.

Co nového přináší aktualizace CEAP klasifikace chronického žilního onemocnění z roku 2020?

Dalibor Musil

Angiologické centrum, I. interní klinika – kardiologická FN a LF Olomouc

Cílem nové aktualizace je udržet reprodukovatelnost klinických nálezů mezi lékaři, umožnit srovnání staré a nové verze CEAP klasifikace, začlenit do klasifikace nové poznatky založené na důkazech a zajistit vyváženost mezi jednoduchým praktickým použitím a vysoce specifickým a detailním popisem pacientů s chronickým žilním onemocněním (CHŽO) v klinických a jiných studiích. Klinická (C) klasifikace: stále platí rozdělení klinických známek do sedmi tříd C_0 – C_6 , jejichž definice se nezměnila, třída C_4 je rozdělena na tři podtřídy C_{4a} – pigmentace nebo žilní ekzém a C_{4b} – lipodermatoskleróza nebo *atrophie blanche*, přibyla nová podtřída C_{4c} – *corona phlebectatica*, třídy C_2 a C_6 jsou rozdělené na podtřídy C_{2R} – recidivující varixy a C_{6R} – recidivující bércový vřed. Etiologická (E) klasifikace: etiologické dělení se nemění, přesněji a podrobněji jsou definovány jednotlivé podkategorie. Byly definovány intravenózní sekundární příčiny žilního onemocnění (E_{SI}) a extravenózní sekundární příčiny žilního onemocnění (E_{SE}). Subkategorii neznámá etiologie (EN) revize definuje *per exclusionem*, kdy byly ostatní příčiny (E_C , E_P , E_{SI} a E_{SE}) vyloučeny a pacient má klinické symptomy a známky typické pro CHŽO. Anatomická (A) klasifikace: číslování žilních segmentů bylo nahrazeno zkratkami odvozenými od anglických anatomických názvů žil. Patofyziologická (P) klasifikace se nemění, platí dělení do čtyř patofyziologických kategorií – reflux (P_R), obstrukce (P_O), reflux a obstrukce (P_{RO}), bez prokázané žilní patofyziologie (P_N), aktualizace pouze přidává označení jednoho nebo více postižených anatomických žilních segmentů (A) podle nově zavedených zkratk.

Klíčová slova: chronické žilní onemocnění, klinické známky, symptomy, klinika, etiologie, anatomie, patofyziologie.

What's new in the 2020 update of the CEAP classification system of chronic venous disease?

The aim of the 2020 update of the CEAP (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology) classification is provide the reproducibility of clinical findings between physicians, enable comparison of old and new versions of the CEAP classification, incorporate new evidence-based knowledge into the classification, and provide a balance between simple practical use and highly specific and detailed description of patient with chronic venous disease (CVD) in clinical and other studies. Clinical (C) classification remained unchanged and clinical definitions of all seven classes C_0 – C_6 have been preserved. Class C_4 is newly divided into three subclasses: C_{4a} – pigmentation or eczema, C_{4b} – *lipodermatosclerosis* or *atrophie blanche* and *corona phlebectatica* as the C_{4c} clinical subclass has been added. Classes C_2 (varicose veins) and C_6 (active venous ulcer) are divided into subclasses C_{2R} – recurrent varicose veins and C_{6R} – recurrent active venous ulcer. Etiological (E) classification has not changed, more information on the subgroups has been recommended, resulting in a clearer description of each E subclass. E_S is subcategorized to recognize intravenous secondary causes of venous disease (E_{SI}), which is defined as any intravenous condition causing venous wall and/or valve damage; and extravenous secondary causes (E_{SE}), in which case there is no venous wall or valve damage, yet symptoms are present owing to a condition affecting venous hemodynamics either locally or systemically. No cause identified category (E_N) is defined of exclusion. The E_N descriptor should be present when no other venous etiology (E_C , E_P , E_{SI} or E_{SE}) is found, yet there are clinical signs and symptoms that can be consistent with those typically associated with venous disease. In the Anatomical (A) classification anatomic abbreviations are now used instead of numbers of the venous segments. Pathophysiological (P) classification has not changed and the basic designation still includes four pathophysiological categories – reflux (P_R), obstruction (P_O), reflux and obstruction (P_{RO}), no venous pathophysiology (P_N) with the addition of any (one or more) of named specific A anatomic venous segments according to the newly introduced abbreviations.

Key words: chronic venous disease, signs, symptoms, clinical presentation, etiology, anatomy, pathophysiology.

Úvod

Chronické žilní onemocnění (CHŽO) je v průmyslových zemích velmi rozšířené klasické civilizační postižení, takže se s ním běžně setkávají lékaři řady specializací. Aby mohlo být jakékoliv onemocnění dobře léčeno, musí být nejprve správně diagnostikováno, a to nejen po stránce klinické, ale také etiologické, anatomické a patofyziologické. To je hlavní důvod, proč se řada odborníků z celého světa více než třicet let snaží z různých hledisek klasifikovat tuto pestrou nozologickou jednotku.

První mezinárodní konsenzuální prohlášení o klasifikaci a odstupňování CHŽO dolních končetin bylo vypracováno na 6. zasedání American Venous Forum v únoru 1994 a publikováno v roce 1995 (1). Standardy pro popis žilního onemocnění vycházely z klinické klasifikace vytvořené v roce 1988 společnou pracovní komisí Society for Vascular Surgery a International Society for Cardiovascular Society (2). Klasifikace byla rozdělena do čtyř kategorií, z nichž každá hodnotí CHŽO z jiného pohledu (Tab. 1).

Význam CEAP klasifikace je v jednoduchosti a praktičnosti, proto se její používání široce ujalo po celém světě. Medicína jde rychle dopředu, přibývají nové poznatky, pozorování, metody a léčebné postupy. Tento pokrok proto musí CEAP klasifikace stále dohánět a pravidelně svůj obsah aktualizovat. To je důvod, proč po první aktualizaci z roku 2004 přichází v roce 2020 druhá.

Cílem této nové aktualizace je:

1. udržet reprodukovatelnost klinických nálezů mezi pracovišti a jednotlivými lékaři,
2. umožnit srovnání staré a nové verze CEAP klasifikace,
3. začlenit do klasifikace nové poznatky založené na důkazech,
4. zajistit vyváženost mezi jednoduchým praktickým použitím a vysoce specifickým a detailním popisem pacientů s CHŽO v klinických a jiných studiích.

Jaké jsou nedostatky dosavadních, starých klasifikací?

Největší nedostatky byly shledány v kategoriích C a E, v dalších dvou kategoriích (A, P), byly provedeny pouze kosmetické změny.

1. C kategorie CEAP klasifikace – klinické známky CHŽO

Je to jediná kategorie, která z flebologického hlediska objektivně popisuje pacienta a celou populaci. V sedmi třídách (C_0 – C_6) uvádí objektivní klinické známky CHŽO, patrné při fyzikálním vyšetření, ve vzestupném pořadí podle tíže postižení dolní končetiny. Na základě dlouholetého praktického používání této kategorie při objektivním hodnocení pohledem a popisování dolních končetin lze říct, že dobře odráží klinické potřeby, umožňuje sjednocovat a reprodukovat klinické nálezy mezi pracovišti. Situace však není zcela uspokojivá. Ze všech šesti tříd se jako problematické ukazují třídy C_0 , C_2 a C_3 klinické klasifikace.

Tab. 1. Čtyři kategorie CEAP klasifikace vytvořené na základě konsenzu z roku 1994, revidované v letech 2004 a 2020

Kategorie CEAP klasifikace	Definice
Klinická klasifikace C	Pro klinické známky (stupně C_{0-6}), doplněná písmeny A pro asymptomatické onemocnění S pro symptomatické onemocnění
Etiologická klasifikace E	Pro etiologii ■ vrozená (C, kongenitální) ■ primární (P) ■ sekundární (S) ■ bez zjištěné příčiny (N)
Anatomická klasifikace A	Pro anatomickou lokalizaci postižení ■ povrchové žíly (S, superficial veins) ■ hluboké žíly (D, deep veins) ■ perforátory (P, perforating veins) ■ samostatně nebo v kombinaci ■ bez nálezu (N)
Patofyziologická klasifikace P	Pro patofyziologickou dysfunkci ■ reflux (R) ■ obstrukce (O) ■ samostatně nebo v kombinaci (R/O) ■ bez nálezu (N)

Třída C_0 , kam řadíme pacienty s dolními končetinami bez viditelných nebo hmatných známek žilního onemocnění, se rozděluje na dvě podtřídy – asymptomatických pacientů C_{0A} a symptomatických pacientů C_{0S} . Podtřída C_{0A} jsou zdraví lidé, bez CHŽO. Do podtřídy C_{0S} patří symptomatických pacientů bez viditelných nebo hmatných klinických známek CHŽO na dolních končetinách.

Pacienty podtřídy C_{0S} můžeme rozdělit na další dvě skupiny (Tab. 2):

1. Žádné známky + klinické symptomy žilního onemocnění + **bez UZ průkazu** refluxu nebo obstrukce ($C_{0S}E_NA_NP_N$)
2. Žádné známky + klinické symptomy žilního onemocnění + **UZ průkaz refluxu a/nebo obstrukce** ($C_{0S}E_{P/S}A_{S/D/P}P_{R/O}$)

Do **třídy C_2** patří pacienti s uzlovitými varixy dolních končetin různého anatomického původu: safenového, z přidatných safén nebo nesafenového. Anatomický původ uzlovitých varixů je nutné rozlišovat s ohledem na předpokládaný další vývoj onemocnění a jeho léčbu.

Třída C_3 (otok DK) je příliš široká a nezahrnuje důležité subkategorie otoku. Především otoky nekvantifikuje, neuvádí jejich stupeň, rozsah, postižení jedné nebo obou DK symetricky nebo asymetricky, nepopisuje kvalitu edému jako měkký nebo tuhý, teplý či chladivý.

Nepopisuje délku trvání a cirkadiální rytmus edému – přechodný otok na konci dne kolem kotníků nebo trvalý otok po celý den, případně po většinu dne, neodlišuje flebolymfédem.

Klinická klasifikace nezahrnuje termín *corona phlebectatica*, která je v současné době považována za pokročilejší formu CHŽO, jakýsi přechod

Tab. 2. Rozdělení pacientů podtřídy C_{0S} definované jako žilní symptomy bez klinických známek chronického žilního onemocnění na DK

	$C_{0S}E_NA_NP_N$	$C_{0S}E_{P/S}A_{S/D/P}P_{R/O}$
Klinické známky CHŽO (objektivní nález na DK)	0 (negativní)	0 (negativní)
Symptomy žilního onemocnění	Ano	Ano
UZ nález na žilním systému DK	Negativní (bez průkazu refluxu nebo obstrukce)	Pozitivní (reflux a/nebo obstrukce)

mezi prostými varixy a chronickou žilní insuficiencí. Z klinického hlediska je to časný ukazatel přechodu nekomplikovaného onemocnění do komplikované fáze, kde hrozí rozvoj trofických změn a defektů kůže a podkoží (3) (Obr. 1).

CEAP klasifikace nerozlišuje recidivu varixů po operaci ani recidivující bérkový vřed. Ne všichni pacienti s pokročilým žilním onemocněním mají na svých dolních končetinách klinické projevy všech předchozích, nižších klinických stadií. Ty se vůbec nemusely objevit (edém, uzlovité varixy), postupně vymizely (edém) nebo nejsou z nějakého důvodu patrné (pro obezitu, deformace DK, primární kožní změny atd.). Klinický průběh CHŽO není lineární, neprobíhá postupně všemi klinickými stadii. CEAP klasifikace nepočítá s klinickými projevy břišních a pánevních žilních onemocnění na dolních končetinách.

2. E kategorie CEAP klasifikace – etiologie CHŽO

První klasifikace z roku 1995 rozlišuje kongenitální, primární a sekundární CHŽO. Do subkategorie sekundární, známé etiologie (E_3), zahrnuje pouze intravenózní příčiny (posttrombotické, posttraumatické a další), které byly v roce 2004 doplněny o traumatické AV píštěle a primární intravenózní sarkom. Zcela chybí extravenózní příčiny, kdy není postižena žilní stěna a chlopně a žilní příznaky vznikají v důsledku lokální nebo celkové poruchy žilní hemodynamiky (1, 6).

Jaké konkrétní změny přináší nová revize CEAP klasifikace?

1. Klinická (C) klasifikace známek CHŽO do tříd C_0 – C_6

Klinická klasifikace je založená na objektivních klinických známkách žilního onemocnění odstupňovaných od nejlehčích po nejzávažnější. Dolní končetiny ve vyšších kategoriích nesou závažnější projevy onemocnění a mohou mít současně některé nebo všechny známky klasifikované v nižších kategoriích. Po léčbě mohou některé známky vymizet a končetinu je třeba překlasifikovat (např. úspěšným chirurgickým odstraněním uzlovitých varixů se dolní končetina přesune z kategorie C_2 do kategorie C_1).

Všechny základní principy klinického třídění byly zachovány:

1. Stále platí rozdělení klinických známek do sedmi tříd C_0 – C_6 .
2. Nezměnila se definice žádné kategorie, včetně charakteristiky patologicky změněných povrchových žil – **telangiektázie** jsou rozšířené intradermální žíly široké do 1 mm, **retikulární žíly** dilatované subdermální žíly o průměru do 4 mm a **varixy** (uzlovité žíly) viditelné a/nebo hmatné subdermální žíly, jejichž průměr přesahuje 4 mm.
3. **Základní klinická klasifikace** dolní končetiny probíhá podle nejpokročilejší klinické známky, kterou aktuálně najdeme (vhodná pro běžnou klinickou praxi).
4. **Rozšířená klinická klasifikace** dolní končetiny popisuje všechny klinické známky CHŽO přítomné na dolní končetině (pro klinické a jiné studie).

Nově jsou třídy C_2 , C_4 a C_6 rozdělené na podtřídy. Je všeobecně známou klinickou zkušeností, že varixy a bérkové vředy často recidivují,

Obr. 1. *Corona phlebectatica, vějířovitě nebo paralelně uspořádané větší množství dilatovaných intradermálních žil na mediální straně nohy a kolem vnitřního kotníku*



proto byly vytvořené podtřídy C_{2R} – recidivující varixy a C_{6R} – recidivující bérkový vřed.

Ke třídě C_4 , která byla v první revizi klinické klasifikace z roku 2004 rozdělena na dvě podtřídy C_{4a} – pigmentace nebo žilní ekzém a C_{4b} – lipodermatoskleróza nebo *atrophia blanche*, **přibyla nová podtřída C_{4c} – corona phlebectatica.**

Corona phlebectatica (synonyma maleolární nebo kotníkový flare) označuje vějířovitě nebo paralelně uspořádané velké množství rozšířených intradermálních žil na mediální straně nohy a kolem vnitřního kotníku. Revize CEAP klasifikace z roku 2004 tuto klinickou známku hodnotila stejně jako první klasifikace v roce 1995 (1, 6). Klinický obraz dilatovaných intradermálních žil, šíře do 1 mm, byť přítomných ve velkém množství a hustotě, byl zařazen mezi teleangiektázie do třídy C_1 . V nové klasifikaci je *corona phlebectatica* přesunuta do vyšší třídy C_4 ,

protože je na ni nahlíženo jako na časnou známku pokročilého žilního onemocnění. Důvodem této změny je více než pětinasobně vyšší riziko vzniku bércového vředu ve srovnání s počátečními stadii CHŽO C₀–C₃ (3).

Nová klasifikace zdůrazňuje, že **závažnost objektivních klinických známek v žádném případě nekoreluje se závažností subjektivních symptomů provázejících onemocnění**. Na to je třeba použít jiné skórovací a hodnotící nástroje, např. VCSS (4, 5).

2. Etiologická (E) klasifikace

V této kategorii revize neprovedla žádné změny, platí rozdělení z roku 2004, přinesla však upřesnění definic všech čtyř možných příčin vzniku CHŽO. To je podle našeho názoru největším přínosem revize. Na základě nejnovějších poznatků mnohem exaktněji vymezila různé příčiny žilních onemocnění. **Zejména se to týká extravenózních příčin, které vedou k poruše funkce žilně-svalové pumpy. Tato onemocnění, ačkoliv jsou velmi častá, jsou mnohdy v klinické praxi přehlížena a nedoceňována** (Tab. 3). Revize tak přispěla ke zlepšení diagnostiky a léčby, protože zjistit etiologii žilního onemocnění je velmi důležité pro:

- stanovení prognózy,
- léčbu (výběr léčebného postupu a vhodné léčebné metody),
- protože očekávatelné výsledky léčby jsou do značné míry ovlivněny etiologií.

CEAP klasifikace z roku 1995 rozlišovala tři subkategorie etiologické klasifikace CHŽO, revize z roku 2004 přidala čtvrtou:

- kongenitální etiologie (E_c);
- primární etiologie (E_p), postižení žilní stěny a chlopní z neznámé příčiny;
- sekundární etiologie (E_s), známé patologické příčiny – posttrombotické, posttraumatické, jiné (subkategorie byla v roce 2004 rozdělena na dvě skupiny: E_{si} – intravenózní a E_{se} – extravenózní)
- neznámá etiologie (E_n), nebyla identifikována žádná žilní příčina (6).

Nová revize etiologické dělení nemění, ale doplňuje informace ke všem jednotlivým podkategoriím, pro jejich upřesnění, jasnější a podrobnější popis.

Kongenitální etiologie (E_c) podle verze z let 1995 a 2004 odkazuje na vrozené poruchy, které mohou být zjevné již při narození nebo rozpoznány až později (1, 6). Tato definice nebyla úplná, proto ji nynější revize rozšiřuje. **Vrozená etiologie CHŽO zahrnuje jakékoliv žilní onemocnění rozpoznatelné při narození nebo později v raném dětství, většinou během prvního roku života. Nejčastěji se setkáváme s žilní agenezí, se žilními, arteriovenózními, žilně-kapilárními nebo komplexními malformacemi (např. Klippelův-Trénaunayův syndrom) a dalšími vrozenými stavy, které jsou provázené známkami a syndromy žilního onemocnění.**

Primární etiologie (E_p), se kterou se u CHŽO setkáváme nejčastěji, byla v roce 1995 definována: „bez kongenitální nebo zjištěné příčiny“ (1). CEAP klasifikace 2020 definici primární etiologie upřesňuje: **primární žilní onemocnění je degenerativní proces žilních chlopní a/nebo žilní stěny, který vede k oslabení žilních chlopní a/nebo žilní stěny a k dilataci žíly. Výsledkem je patologický reflux, který lze zobrazit**. Nenacházíme zde zjištění ani ztluštění žilní stěny, které jsou typické pro sekundární posttrombotický syndrom. Podle revidované CEAP klasifikace bychom neměli najít žádné další faktory, které by onemocnění klasifikovaly jako vrozené nebo sekundární.

Sekundární etiologie (E_s) v první edici CEAP klasifikace z roku 1995 popsána pouze jako posttraumatická, posttrombotická nebo jiná, byla v revizi z roku 2004 rozdělena na podskupiny intravenózních a extravenózních příčin bez bližší specifikace. Různé případy intravenózní a extravenózní patologie mají podobné klinické známky a symptomy. S ohledem na rozdílné zdravotní dopady odlišných sekundárních příčin a nutnost volby z neustále se rozvíjejících různých typů specifické léčby je dnes třeba více než kdy jindy přesně rozlišovat mezi těmito dvěma subkategoriemi.

Intravenózní sekundární příčiny CHŽO (E_{si}) jsou definovány jako jakékoliv onemocnění poškozující žilní chlopně a/nebo stěny. Extravenózní sekundární příčiny CHŽO (E_{se}) jsou jakákoliv onemocnění, která nepoškozují žilní chlopně a/nebo stěnu, ale při kterých se objevují symptomy spojené s lokální nebo celkovou poruchou žilní hemodynamiky (Tab. 3) (3, 9).

Tab. 3. Subkategorie sekundární etiologie (E_s) chronického žilního onemocnění

Intravenózní sekundární příčiny (E _{si})	Extravenózní sekundární příčiny (E _{se})
Hluboká žilní trombóza Traumatická AV píštěl Primární intravenózní sarkom Další změny uvnitř žilního lumen	Centrální žilní hypertenze ■ obezita ■ městnavá srdeční slabost ■ komprese dolní duté žíly ■ syndrom louskáčku ■ Mayův-Thurnerův syndrom (netrombotická komprese společné iliacké žíly) ■ pánevní kongesce ■ gravidita Zevní lokální komprese žíly ■ tumor v okolí žíly ■ lokální fibróza (retroperitoneální fibróza, Ormondova choroba) Porucha žilně-svalové pumpy ■ paraplegie ■ artritida ■ osteoartróza kolenních, talokrurálních a dalších kloubů DK (obecně jakékoliv kloubní onemocnění DK) ■ imobilita

Subkategorie **neznámá etiologie (E_N)** byla přidána při revizi v roce 2004 a označuje stav, kdy nebyla identifikována žádná venózní příčina. Tato původní charakteristika je poněkud matoucí a nepřesná, protože se do jisté míry překrývá s definicí primární etiologie (E_p) CHŽO jako idiopatického onemocnění bez známé příčiny. Revize proto tuto subkategorii **definuje per exclusionem, kdy byly ostatní příčiny (E_C, E_P, E_{SI} nebo E_{SE}) vyloučeny a pacient má klinické symptomy a známky, u kterých je nepochybné, že jsou to typické projevy žilního onemocnění.**

V prvním konsenzuálním prohlášení z roku 1995 je uvedeno, že jednotlivé etiologické kategorie se vzájemně vylučují. Každý klinik však dobře ví, jak se **na jedné dolní končetině potkávají žilní onemocnění různé etiologie**, například primární varixy (E_p) se sekundárními při ortopedickém onemocnění (E_{SE}), obezitě (E_{SE}) nebo po prodělané hluboké žilní trombóze (E_{SI}).

Kombinaci primárních varixů a hluboké žilní trombózy bychom měli z pohledu etiologie popsat E_{PSI}, protože varixy se objevily jako první a hluboká žilní trombóza vznikla později. U Mayova-Thurnerova syndromu (nověji nazvaného netrombotické léze společných iliackých žil, levé nebo pravé), jehož nejčastější příčinou je zevní komprese **levé** společné iliacké žíly **pravou** společnou iliackou tepnou, se může situace komplikovat intraluminální trombotickou nebo netrombotickou žilní obstrukcí (E_{SEI}).

3. Anatomická (A) klasifikace

Zde také došlo k určitým změnám. Žilní systém DK dělený podle konsenzů z let 1995 a 2004 na povrchové žíly (A_S), hluboké žíly (A_D) a perforátory (A_P) byl doplněn o podkategorii A_N, bez zjištěné anatomické lokalizace. Rozdělení těchto tří žilních systémů do 18 segmentů se nezměnilo, upraveno bylo jejich označení. **Nová revize ustoupila od prostého číslování a zvolila specifické označení jednotlivých segmentů zkratkami.** Původní číslování žilních segmentů (1 až 18) bylo pro běžné používání příliš složité. Nově zavedené standardní zkratky odvozené od anglických anatomických názvů žil lze snáze interpretovat a pamatovat si (Tab. 4).

K drobným úpravám lze počítat doplnění přední přídavné safény (AASV – anterior accessory saphenous vein; správněji podle mezinárodního interdisciplinárního konsenzu z roku 2002 anterior accessory great saphenous vein, 7) do původního 4. segmentu k malé saféně (označeného SSV – small saphenous vein) a přejmenování 13. segmentu z *v. femoralis superficialis*, podle *nomina anatomica*, na *v. femoralis* (FV, femoral vein) (8).

4. Patofyziologická (P) klasifikace

Doposud používaná klasifikace patofyziologických příčin CHŽO se s revizí nemění, stále platí dělení do čtyř podkategorií – reflux (P_R), obstrukce (P_O), reflux a obstrukce (P_{RO}), bez prokázané žilní patofyziologie (P_N). Aktualizace pouze přidává označení jednoho nebo více postižených anatomických žilních segmentů (A) novou zkratkou uve-

Tab. 4. Anatomická klasifikace žilního systému dolních končetin, rozdělení žilních segmentů do čtyř tříd (A_S, A_D, A_P, A_N) a jejich popis podle staré a nové CEAP klasifikace

Třída anatomické klasifikace žil na dolní končetině (A)	Popis žilního segmentu		Anatomický název žilního segmentu	
	Starý (1995, 2004)	Nový (2020)		
A _S povrchové žíly	1.	Tel	Teleangiektázie	
		Ret	Retikulární žíly	
	2.	GSVa	<i>V. saphena magna</i> nad kolenem	
	3.	GSVb	<i>V. saphena magna</i> pod kolenem	
	4.	SSV	<i>V. saphena parva</i>	
AASV		Přední přídavná saféna		
A _D hluboké žíly	5.	NSV	Nesafenová žíla	
	6.	IVC	<i>V. cava inferior</i>	
		CIV	<i>V. iliaca communis</i>	
		IIV	<i>V. iliaca interna</i>	
		EIV	<i>V. iliaca externa</i>	
		PELV	Žíly pánve	
		CFV	<i>V. femoralis communis</i>	
		DFV	<i>V. profunda femoris</i>	
		FV	<i>V. femoralis</i>	
		POPV	<i>V. poplitea</i>	
		15.	TIBV	Bércové žíly
			PRV	<i>Vv. peronaeae (fibulares)</i>
			ATV	<i>Vv. tibiales anteriores</i>
		16.	PTV	<i>Vv. tibiales posteriores</i>
			MUSV	Svalové žíly
GAV	<i>vv. gastrocnemica</i>			
16.	SOV	<i>vv. solealis</i>		
A _P perforátory	17.	TPV	Stehenní perforátory	
	18.	CPV	Bércové perforátory	
A _N	Nebyla zjištěna anatomická lokalizace			

*zkratky jsou odvozené od anglických názvů žil (nikoliv od latinských názvů) (Lurie, 2020)

denou v tabulce č. 4. Pokud byl ovšem takový žilní segment nalezen. U některých pacientů nelze prokázat reflux ani obstrukci, přesto mají klinické známky CHŽO. **Hemodynamické změny se objevují v žilách s chlopenní insuficiencí a refluxem, ale mohou být také v žilách bez insuficience a refluxu.** V takovém případě pracovní skupina doporučuje použít klasifikaci P_N .

Závěr

Všem změnám CEAP klasifikace jistě není konec, tak jako nikdy nekončí vědecké bádání a pokrok. V budoucnu tedy můžeme očekávat další revize a úpravy.

Kromě přijatých a v nové klasifikaci zahrnutých novinek navrhly čtyři pracovní skupiny, které se podílely na úpravách jednotlivých kategorií, další změny, které zatím nebyly přijaty. Hlavními důvody se ukázaly nedostatek důkazů pro tyto změny a obavy, že by další změny mohly znepřehlednit a komplikovat klinické použití CEAP klasifikace.

Nepřijaté změny navržené pracovní skupinou pro klinickou C klasifikaci:

1. vytvořit podkategorie třídy C_{cr} , jak jsou uvedeny v Tab. 2;

2. vytvořit podkategorie třídy C_1 , zvlášť pro telangiektázie a zvlášť pro retikulární žíly;
3. nebyla upravena a rozdělena kategorie C_3 na další subkategorie otoku;
4. vytvořit jednu třídu C_5 pro zhojené, aktivní a recidivující bércové vředy a zcela zrušit třídu C_6 .

Návrh zařadit do anatomické klasifikace další žíly (renální, ovariální, lumbální, intersafenové, gluteální a pudendální žíly), který měl umožnit lépe pochopit vývoj žilní poruchy na dolních končetinách a komplexněji přistupovat k jejich léčbě, nebyl přijat pro nedostatek důkazů o propojenosti mezi těmito různými anatomickými žilními systémy.

Odmítnuto bylo také zařazení přispívajících onemocnění zhoršujících nebo urychlujících žilní onemocnění dolních končetin (těžká obezita, chorobné stavy vedoucí k pravostrannému srdečnímu selhání nebo k poruše žilně svalové pumpy). Tyto zhoršující faktory se mohou uplatňovat samostatnými patofyziologickými mechanismy nebo působit společně s chlopenní insuficiencí či refluxem. Opět zatím chybí důkazy podporující doplnění těchto stavů do kategorie P (patofyziologie) CEAP klasifikace.

LITERATURA

1. Consensus statement. Classification and Grading of Chronic Venous Disease in the Lower Limbs: A Consensus Statement. *Phlebology* 1995; 10: 42–45.
2. Reporting standards in venous disease. Prepared by the Subcommittee on Reporting Standards in Venous Disease, ad hoc committee on reporting standards, Society for Vascular Surgery/North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery, *J Vasc Surg* 1988; 8: 172–181.
3. Lurie F, Passman M, Meisner M et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8: 342–352.
4. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB et al. Revision of the venous clinical severity score: Venous outcomes consensus statement: Special communication of the American Venous Forum ad hoc outcomes working group. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1387–1396.
5. Perrin M, Eklöf B, Van Rij A et al. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int Angiology* 2016; 35: 374–398.
6. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL, Myers K, Padberg FT, Perrin M, Ruckley CV, Smith PC, Wakefield TW. Revision of the CEAP classification of chronic venous disorders. Consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248–1252.
7. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P et al. Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg* 2002; 36: 416–422.
8. Federative International Committee on Anatomical Terminology. *Terminologia Anatomica*. Stuttgart: Thieme; 1998.
9. Holý M. Syndrom pánevní kongesce. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16: 321–329.

KNIŽNÍ NOVINKA



Hematologie a hematoonkologie v kazuistikách

Peter Rohoň a kol.

Hematologie tvoří jednu z tradičních součástí vnitřního lékařství. Avšak zejména vývoj hematoonkologie v posledních desetiletích vytvořil z hematologie velmi komplexní a náročný obor se zásadním celospolečenským dopadem. Hematologie a hematoonkologie se navíc mimořádně rychle vyvíjí. Týká se to jak proměn klasifikace řady nozologických jednotek, tak zejména rychlého nástupu nových látek do hematoonkologické léčby. Pokroky v diagnostice, a zejména pak cílená a biologická léčba přináší pro řadu nemocných novou naději. Tyto nové terapeutické možnosti však nejsou v praxi vždy plně využívány. Kniha kolektivu erudovaných autorů v čele s doc. MUDr. Peterem Rohoněm, Ph.D., je učebnicí hematologie a hematoonkologie v instruktivních kazuistikách. Autoři na konkrétních případech názorně ukazují, že nové léčebné možnosti, jsou-li správně aplikovány, dnes mohou zachránit řadu nemocných.

Maxdorf 2020, 254 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-681-8, Cena: 695 Kč, Formát: 200 × 265 mm, pevná (V8)

Cyclo3 Fort®

RUSCUS ACULEATUS
HESPERIDIN METYLCHALCON
Kyselina askorbová



TROJNÁSROBNÁ SÍLA pro plnou úlevu



ZVYŠUJE ŽILNÍ
& LYMFATICKÝ TONUS²⁻⁴

CHRÁNÍ
MIKROCIRKULACI^{5,6}

REDUKUJE
ZÁNĚT⁶⁻⁸

* Grade 1A pro bolest, těžké nohy, pocit oteklých nohou, parestézie a otok

Reference: 1. Nicolaides, A. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs - Guidelines According to Scientific Evidence: Chapter 8 - Venoactive drugs. *Int Angiol* 37, 232–254 (2018). 2. Marcelon, G. et al. Effect of Ruscus aculeatus on isolated canine cutaneous veins. *Gen. Pharmac.* 14, 103–106 (1983). 3. Marcelon, G. et al. Effect of Ruscus on the adrenoreceptors of the canine lymphatic thoracic duct. *Phlebology* 109–112 (1988). 4. Jäger, K. et al. Pharmacodynamic Effects of Ruscus Extract (Cyclo 3 Fort®) on Superficial and Deep Veins in Patients with Primary Varicose Veins: Assessment by Duplexsonography. *Clinical Drug Investigation* 17, 265–273 (1999). 5. Pouget, G. et al. Effect of Ruscus extract on peripheral lymphatic vessel pressure and flow. in *Return Circulation and Norepinephrine: an update* 89–95 (P.M. Vanhouette, John Libbey Euronext, 1991). 6. Thebault, J. J. Studies concerning the activity of a phlebotonic agent. *Fortschr. Med.* 101, 1206–1212 (1983). 7. Bouskela, E. et al. Inhibitory effect of the Ruscus extract and of the flavonoid hesperidine methylchalcone on increased microvascular permeability induced by various agents in the hamster cheek pouch. *Journal of Cardiovasc. Pharmacol.* 22, 225–230 (1993). 8. Rauly-Lestienne, L. et al. Contribution of muscarinic receptors to in vitro and in vivo effects of Ruscus extract. *Microvascular Research* 114, 1–11 (2017).

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU CYCLO 3 FORT

Složení: 1 tvrdá tobolka obsahuje Ruscus extractum siccum 150,0 mg (obs. heterosida sterolická), Hesperidini methylchalconum 150,0 mg, Acidum ascorbicum 100,0 mg. Pomocné látky: oranžová žluť. **Léková forma:** Tvrdá želatinová tobolka s neprůhlednou spodní částí žlutou, neprůhlednou vrchní částí oranžovou. **Indikace:** Léčba symptomů souvisejících s cévní a lymfatickou nedostatečností (pocit těžkých nohou, syndrom neklidných nohou, bolesti, otoky, parestézie DK, křeče v lýtku). Symptomatická léčba hemoroidů. Přípravek je určen k léčbě dospělých osob. **Dávkování a způsob podání:** Při cévní a lymfatické nedostatečnosti: 2–3 tobolky denně (tj. 2-3 x 1 tobolka denně). V proktologii: 4–6 tobolek denně (tj. 2 x 2-3 tobolky denně), udržovací léčba je 2 tobolky denně (2 x 1 tobolka denně). Tobolky se polykají celé a mají se řádně zapít vodou. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na kteroukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pokud se vyskytne průjem, léčba musí být přerušena. Hemoroidální ataka: Léčba musí trvat jen krátce. Podávání přípravku není náhrada specifické léčby jiné proktologické nemoci. Pokud se symptomy rychle nevylepší, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba musí být přehodnocena. Poruchy ukládání železa (talasémie, hemochromatóza, sideroblastická anémie) vzhledem k přítomnosti kyseliny askorbové ve složení léčivého přípravku. V rámci dietních opatření se doporučuje omezit maximální denní přísun kyseliny askorbové na 500 mg. Tento léčivý přípravek obsahuje také azobarbivno [oranžovou žluť FCF (E110)] a může způsobit alergické reakce. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí s jinými léčivými přípravky nebo jídlem. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: Existuje omezené množství údajů z užívání přípravku CYCLO 3 FORT u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu. Jako preventivní opatření je vhodné vyhnout se používání přípravku CYCLO 3 FORT během těhotenství. Kojení: Není známo, zda metabolity přípravku CYCLO 3 FORT jsou vylučovány do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence / kojence nelze vyloučit. Je nezbytné rozhodnout zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem CYCLO 3 FORT po zvažení přínosů kojení pro dítě a přínosů léčby pro ženu. **Fertilita:** Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nebyly provedeny žádné studie. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji průjem a bolest břicha. Závažný průjem spojený se ztrátou váhy a s poruchou iontové rovnováhy velmi rychle ustupuje po vysazení léčby. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25° C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Druh obalu a velikost balení:** Blist Al/ PVC/Aclar, krabička. Velikost balení: 30 tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Pierre Fabre Medicament, 45 Place Abel Gance, Boulogne, Francie. **Registrační číslo:** 85/106/96-C. **Způsob výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním SPC. **Datum první registrace /prodloužení registrace:** 14.2.1996 / 21.11.2007. **Datum revize textu:** 1.12.2016.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky: Hlášení podezření na nežádoucí účinky pro registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: *Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10.*

Webové stránky: HYPERLINK „<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>“ www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Určené pouze do rukou lékaře.

Lokální zastoupení: PIERRE FABRE MEDICAMENT s.r.o., Prosecká 851/64, 190 00 Praha 9, e-mail: info.cz@pierre-fabre.com, SERVIS (24H/7D) +420 286 004 111.

CZ PFM 02/2020 C3F 004

Možnosti léčby myelodysplastického syndromu v roce 2021

Petra Bělohávková

IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Heterogenní povaha myelodysplastického syndromu (MDS) s sebou přináší velmi variabilní chování onemocnění s nutností individualizované léčby. Prognóza a léčba pacientů závisí na stanoveném IPSS (International Prognostic Scoring System) a jeho revidované formy IPSS-R, které nám MDS pacienty rozdělí do skupiny nižšího a vyššího rizika. Cílem léčby pacientů nižšího rizika je ovlivnění cytopenie, především anémie. U nemocných vyššího rizika MDS se léčbou snažíme oddálit progresi onemocnění a zlepšit přežití nemocných. Alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT) představuje jedinou kurativní metodu léčby MDS, avšak vzhledem k věku a komorbiditám pacientů je proveditelná velmi zřídka.

Klíčová slova: azacitidin, erythropoezu-stimulující preparáty, myelodysplastický syndrom, léčba, lenalidomid.

Treatment strategies for myelodysplastic syndrome in 2021

The heterogeneous nature of myelodysplastic syndrome (MDS) brings a very variable prognosis of patients with the need for individualized treatment. The prognosis and treatment depend on the conventional determination of IPSS (International Prognostic Scoring System) and its revised form IPSS-R, which divides patients into lower and higher risk groups. Treatment of patients with lower risk of MDS include the improvement of cytopenia, especially anemia. The goal of treatment in patients with higher risk of MDS is delaying disease progression and improve patient survival. The only curative method for therapy of MDS is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), however it is rarely applicable due to the age and comorbidities of patients.

Key words: azacitidin, erythropoiesis-stimulating agents, myelodysplastic syndromes, lenalidomide, treatment.

Úvod

Myelodysplastický syndrom (MDS) je získané klonální onemocnění krvetvorby vycházející z poškozené hematopoetické kmenové buňky, které vede k neefektivní hematopoéze, jejímž důsledkem je rozvoj periferní cytopenie. MDS je především onemocněním starších osob s mediánem věku při stanovení diagnózy 70 let. Pouze desetina případů se vyskytuje u osob mladších 50 let. Ve věku nad 70 let je incidence MDS 20 až 40 nových případů na 100 000 obyvatel ročně. Ve většině případů onemocnění vzniká primárně, avšak 10–20% případů se rozvine jako sekundární forma po předchozí expozici rizikovým faktorům (cytostatiká či radioterapeutická léčba, opakovaný kontakt s chemikáliemi – organická rozpouštědla, benzen, pesticidy). Tato sekundární forma MDS je často doprovázena nepříznivým cytogenetickým nálezem s výrazně horší prognózou nemocných (1).

Morfologické vyšetření nátěrů periferní krve a kostní dřeně spolu s cytogenetickým vyšetřením zůstávají klíčovými kameny pro stanovení diagnózy MDS. Velký rozvoj v posledních letech zaznamenává výzkum na poli molekulární genetiky se snahou lépe pochopit složitou patogenezi onemocnění a zhodnotit prognostický význam přítomnosti mutací (např. *EZH2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *nRAS*, *TP53* atd.). Určení podtypu MDS v současné době vychází z WHO klasifikace z roku 2016 (Tab. 1), ve které je poprvé zahrnuta i přítomnost molekulární změny – *SF3B1* (2).

Ke stanovení rizika pacienta s následným výběrem vhodné léčby používáme mezinárodní prognostický skórovací systém (IPSS), který je založen na počtu cytopenií, počtu blastů ve dřeni a cytogenetickém nálezem. Podle zjištěných rizik pacienty dělíme na kategorii nižšího rizika (IPSS nízké a střední-1) a vyššího rizika (IPSS střední-2 a vysoké). V roce 2012 byla publikována revidovaná verze tohoto skórovacího systému (IPSS-R),

ve které je podrobněji rozčleněna hloubka cytopenie, počet blastů a přítomný cytogenetický nálezy (Tab. 2) (3). Ačkoliv je většina léků schválena na základě IPSS, mělo by být v současné době již preferováno použití IPSS-R. Za pacienty nízkého rizika podle této klasifikace považujeme všechny nemocné s hodnotou $\leq 3,5$ bodu (zahrnuje IPSS-R velmi nízké, nízké a některé pacienty středního rizika). Skupinu pacientů vysokého rizika tvoří nemocní s IPSS-R $\geq 4,0$ bodu (IPSS-R vysoké a velmi vysoké riziko, zbývající pacienti středního rizika). Některé nejasnosti o intenzitě léčby s sebou přináší především skupina pacientů IPSS-R středního rizika, kde by měly být v léčebném postupu zohledněny další faktory (věk, komorbidity pacienta, cytogenetické a mutační nálezy) (4, 5).

Dvě třetiny MDS pacientů spadají do skupiny nízkého rizika (IPSS-R $\leq 3,5$ bodu) a medián přežití se zde pohybuje mezi 3 až 8 lety. Hlavním léčebným cílem u této skupiny pacientů je ovlivnění symptomů anémie, prevence komplikací (infekce, krvácení) a ovlivnění častého přetížení železem. Asi třetina těchto pacientů je již v době diagnózy závislá na transfuzích a během trvání choroby trpí anémií až 90% pacientů. U pacientů vysokého rizika

je vysoké riziko progresu choroby do akutní myeloidní leukemie (AML) s mediánem přežití mezi 0,5 až 1 rokem. Z tohoto důvodu u pacientů mladších 65 let bez významných komorbidit by měla být vždy zvážena možnost provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk (HSCT). Léčba azacitidinem představuje standardní léčebnou možnost pro ostatní pacienty vysokého rizika. Při jejím selhání jsou naše léčebné možnosti omezeny pouze na paliativní a podpůrnou léčbu nebo množnost zařazení do případné studie (4, 5). Schéma léčebného postupu u MDS pacientů na základě prognostických rizik a dalších faktorů dokumentuje obrázek 1.

Léčba

1. Možnosti léčby MDS nízkého rizika

Observace a podpůrná léčba

U části nemocných při stanovení diagnózy MDS může být přítomna jen lehká, asymptomatická cytopenie. Tito nemocní jsou

Tab. 1. Klasifikace MDS dle WHO (edice 2016) (2)

WHO 2016	Dysplast. linie	Počet cytopenií	Prstenčité sideroblasty	Blasty v periférii a ve dřeni	Cytogenetika
■ MDS-SLD	1	1 nebo 2	< 15 % < 5 %*	KD < 5 % PK < 1 % Auerova tyč 0	Jakákoliv, kromě 5q-
■ MDS-MLD	2 nebo 3	1–3	< 15 % < 5 %*	KD < 5 % PK < 1 % Auerova tyč 0	Jakákoliv, kromě 5q-
■ MDS-RS-SLD	1	1 nebo 2	≥ 15 % ≥ 5 %*	KD < 5 % PK < 1 % Auerova tyč 0	Jakákoliv, kromě 5q-
■ MDS-RS-MLD	2 nebo 3	1–3	≥ 15 % ≥ 5 %*	KD < 5 % PK < 1 % Auerova tyč 0	Jakákoliv, kromě 5q-
■ MDS s izolovanou del (5q)	1–3	1–2	ne	KD < 5 % PK < 1 % Auerova tyč 0	del 5q- izol. \pm 1 další změna**
■ MDS-EB1	0–3	1–3	ne	KD 5–9 % PK 2–4 % Auerova tyč 0	Jakákoliv
■ MDS-EB2	0–3	1–3	ne	KD 10–19 % PK 5–19 % Auerova tyč \pm	Jakákoliv
■ MDS-U ■ s 1 % blastů ■ s 1 linií dysplazie a pancytopenií ■ na základě cytogenetiky	1–3 1	1–3 3	ne ne < 15 %	U všech typů: KD < 5 %, PK = 1 %	Jakákoliv Jakákoliv Typický nálezy pro MDS
■ Refrakterní cytopenie u dětí	1–3	1–3	ne	KD < 5 % PK < 2 %	Jakákoliv

Cytopenie je definována: hemoglobin < 100 g/l, destičky < $100 \times 10^9/l$, absolutní počet neutrofilů < $1,8 \times 10^9/l$

Vysvětlivky: SLD – jedliniová dysplazie, MLD – multilineární dysplazie, RS – prstenčité sideroblasty, EB – exces blastů, MDS-U – neklasifikovatelný subtyp MDS;

*pozitivita SF3B1 mutace, **nepřítomna-7 nebo del(7q)

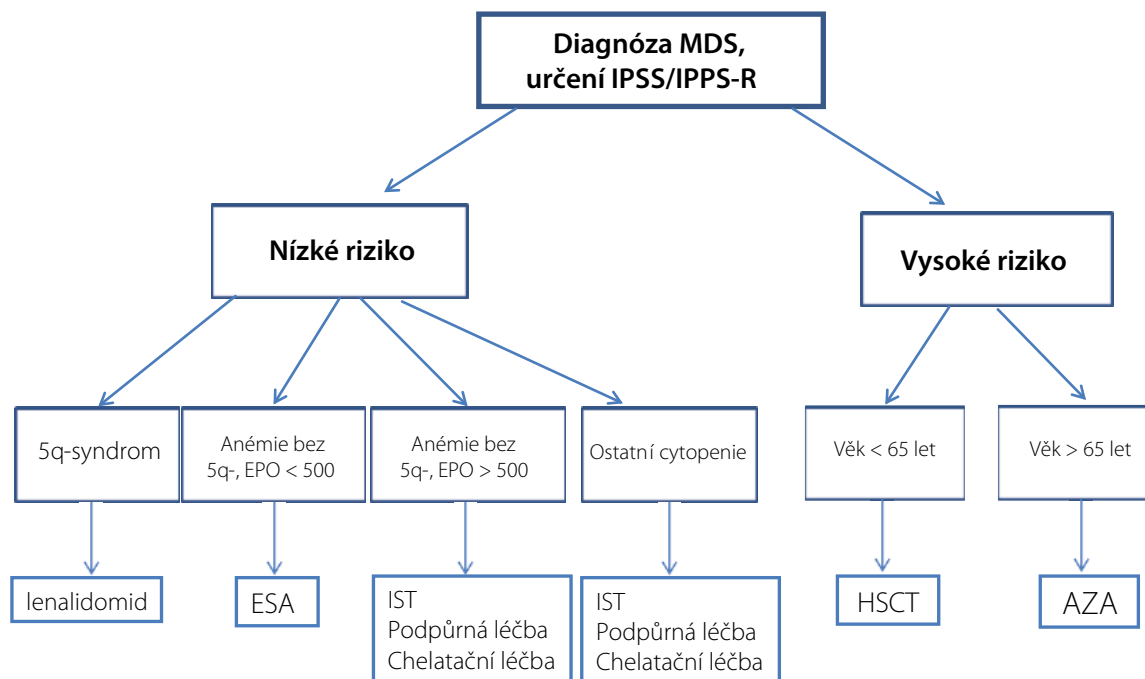
Tab. 2. Revidovaný mezinárodní prognostický skórovací systém (IPSS-R, Greenberg et al., 2012) (3)

Prognostická hodnota, skóre	0	0,5	1	1,5	2	3	4
■ Blasty KD (%)	< 2	-	2 – < 5	-	5–10	> 10	-
■ Karyotyp	Velmi dobrý	-	Dobrý	-	Střední	Špatný	Velmi špatný
■ Hemoglobin (g/l)	≥ 100	-	80 – < 100	< 80	-	-	-
■ Absolutní počet neutrofilů ($\times 10^9/l$)	$\geq 0,8$	< 0,8	-	-	-	-	-
■ Destičky ($\times 10^9/l$)	≥ 100	50 – < 100	< 50	-	-	-	-

Velmi dobrý karyotyp: del(11q), -Y; dobrý: normální, del(5q), del(20q), del(12p); střední: del(7q), +8, +19, i(17q) nebo karyotyp není definován jako dobrý či špatný;

špatný: 3 abnormality nebo změny chromozomu 7; velmi špatný: > 3 abnormality

Obr. 1. Algoritmus léčby MDS



Vysvětlivky: AZA – azacitidin; ESA erythropoezu-stimulující preparáty; HSCT – alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk; IST – imunosupresivní léčba

pravidelně sledování s kontrolami krevního obrazu a při výraznější změně parametrů je nutné přehodnocení stavu choroby. Součástí podpůrné léčby jsou převody červených krvinek dle hodnoty hemoglobinu a klinického stavu pacienta, avšak při hodnotě hemoglobinu < 80 g/l je již zpravidla podání transfuzí indikováno. Podávání krevních destiček je indikováno při velmi těžké trombocytopenii (trombocyty < $10 \times 10^9/l$) nebo při výskytu krvácivých projevů s hodnotou destiček < $20 \times 10^9/l$ tisíc. V některých případech jsou podávány krevní destičky podpůrně před plánovanými chirurgickými či stomatologickými výkony.

Součástí podpůrné léčby je i léčba antiinfekční. Profylaktické podávání antibiotik (chinolony, cotrimoxazol) a antimykotik (fluconazol) je doporučeno při velmi těžké neutropenii s absolutní hodnotou neutrofilů (ANC) pod $0,5 \times 10^9/l$ nebo při současné imunosupresivní léčbě. V případě rozvoje infekce je u pacientů indikováno rychlé zahájení protinfekční terapie a vždy je nutno pomýšlet i na méně obvyklé oportunní původce infekcí.

Léčba anémie

Léčba erythropoezu-stimulujícími preparáty (ESA) by měla být zvážena u anemických pacientů s hladinou endogenního erythropoetinu (EPO) v séru < 500 IU/l. V léčbě můžeme použít rekombinantní erythropoetin v dávce 30–60 KU/týdně nebo darbopoetin 150–300 $\mu\text{g}/\text{týdně}$. Léčebná odpověď je závislá na endogenní hladině EPO a tíži transfuzní závislosti. Při vhodném výběru pacienta a endogenní hladině EPO < 200 IU/l bývá léčebná odpověď dosažena asi u 50–70 % pacientů během 3 měsíců (M). Medián trvání léčebné odpovědi se však pohybuje pouze mezi 15–18 M. Pokud do 8 týdnů není přítomen žádný léčebný efekt, můžeme léčbu ovlivnit přidáním G-CSF (granulocyty kolonie stimulující

faktor) v dávce 300 $\mu\text{g}/l$ týdně ve 2–3 dílčích dávkách a/nebo zdvojnásobením dávky EPO (6).

Léčba erythropoetiny je velmi málo účinná u pacientů MDS s delecí dlouhého raménka 5. chromozomu, označovaného jako MDS 5q-syndrom. Na základě proběhlých studií bylo prokázáno, že tito nemocní dobře odpovídají na imunomodulační léčbu lenalidomidem. Doporučená dávka je 10 mg p. o. jednou denně po dobu 21 dnů v opakovaných 28denních cyklech s týdenní pauzou (7, 8). Léčba by neměla být zahájena při hodnotě trombocytů < $25 \times 10^9/l$ a/nebo neutrofilů < $0,5 \times 10^9/l$, neboť nebyla při těchto hodnotách testována. Nutná je také úprava dávkování dle renálních funkcí. Současně je nutné zhodnocení individuálního tromboembolického rizika pacienta s případným zahájením podávání LMWH. Erytrocytární odpovědi bývá dosaženo u 70–80 % pacientů a dosažení transfuzní nezávislosti je přítomno v 60–70 % případů. U pacientů, kteří nedostatečně odpovídají na léčbu lenalidomidem, je možné ji potenciovat přidáním nízké dávky kortikoidů.

Někteří anemičtí MDS pacienti bez přítomnosti delece 5 q mohou rovněž odpovědět na léčbu lenalidomidem. Ve studii se jednalo pouze o 26 % pacientů, a proto lenalidomid není pro tuto indikaci (9).

Léčba trombocytopenie

Významná trombocytopenie pod $50 \times 10^9/l$ se vyskytuje asi u 30 % pacientů nízkého rizika a bohužel je často léčbou velmi obtížně ovlivnitelná. V případě přítomnosti cytopenie v dalších řadách může být účinné zahájení imunosupresivní léčby.

U pacientů s MDS a trombocytopenií proběhly studie s užitím preparátů aktivujících trombopoetinový receptor (tzv. TPO agonisté), které jsou již běžně používány u imunitní formy trombocytopenie (romiplostim, eltrombopag). Ve studii s romiplostimem při prvním

hodnocení výsledků byl u 15 % pacientů pozorován vzestup počtu blastů, a proto byla studie předčasně ukončena. Dlouhodobé sledování pacientů na léčbě romiplostimem i eltrombopagem však neprokázalo zvýšené riziko progresu do AML, ale tyto preparáty zatím nebyly do léčby schváleny (4, 5, 10).

Chelatační léčba

I přes léčebné snahy ovlivnit anémii část nemocných zůstává transfuzně dependentních. U těchto nemocných je nutné zvážení chelatační léčby. Indikací jejího zahájení je podání minimálně 20TU erytrocytů s hodnotou ferritinu > 1 000 µg/l a očekávaným přežitím pacienta déle než 1 rok. V praxi nejčastěji používáme přípravek *deferasirox* (DFX) s denní dávkou 14 mg/kg/den (maxim. 21 mg/kg/den) (11, 12). U nemocných jsou po zahájení léčby nutné pravidelné kontroly jaterních a renálních funkcí. Nejčastěji se setkáváme se zhoršením renálních funkcí, a proto při nárůstu hladiny kreatininu o $\geq 33\%$ oproti vstupní hodnotě je nutné snížení dávky DFX. V případě, že i přes snížení dávky hodnota kreatininu nadále stoupá, je nutné přerušit léčbu. DFX je kontraindikován u pacientů s výrazně zhoršenou funkcí ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min). Cílová hladina ferritinu při chelatační léčbě je u MDS pacientů < 1 000 µg/l. U malé skupiny chelatovaných pacientů (10–15 %) se můžeme setkat s hematologickým zlepšením parametrů v krevním obraze a snížením potřeby transfuzí.

Imunosupresivní léčba

Zvážení imunosupresivní léčby je vhodné u nemocných s významnou pancytopenií vyžadující substituční léčbu a pacientů, kteří současně nejsou kandidáty HSCT. Byla publikována řada prediktivních faktorů odpovědi, jako věk < 65 let, normální karyotyp, kratší závislost na transfuzích, ženské pohlaví, hypoplastická forma MDS či přítomnost PNH klonu, avšak v nejnověji publikované studii nebyl žádný tento prediktivní faktor potvrzen. Léčebné odpovědi jsou velmi variabilní (16–67 %) (4, 5, 13). V léčbě je užíván *antithymocytární globulin* (ATG) v dávce 3,75 mg/kg/den po dobu 5 dnů (králičí) nebo 40 mg/kg/den po dobu 4 dnů (koňský) v kombinaci s *prednisonem* 1–2 mg/kg/den 14 dní nebo *cyklosporinem A* (CyA) s iniciační dávkou 3–5 mg/kg/den. U některých fragilnějších nemocných je tato léčba riziková, a proto může být zahájena pouze léčba *cyklosporinem A*. Zvýšit efekt léčby může u některých nemocných přidání metylprednisolonu (0,5–1 mg/kg/den), avšak dlouhodobá kortikoterapie není preferována. Zahájení imunosupresivní léčby je doporučeno u pacientů < 65 let, s normálním karyotypem, bez nálezu zmnožení blastů v kostní dřeni z důvodu minimalizace rizika progresu MDS do vyšších stadií.

Alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT)

HSCT nepředstavuje první léčebnou metodou pro pacienty s IPSS nízké/střední-1, avšak může být zvážena u mladších pacientů při selhání první linie léčby. Jedná se především o pacienty s těžkou trombocytopenií vyžadující substituční léčbu, IPSS-R střední riziko a přítomností nepříznivého karyotypu nebo nepříznivé mutace TP53 (14).

2. Možnosti léčby MDS vysokého rizika

Léčba hypometylačními látkami

K léčbě pacientů vysokého rizika máme v ČR k dispozici pouze jediný preparát ze skupiny hypometylačních látek – *azacitidin* (AZA), v zahraničí je ještě užíván decitabin. Přesný mechanismus účinku AZA není znám, ale hlavní roli hraje kombinace přímého cytotoxického vlivu inhibicí proteosyntézy a ovlivnění metylace některých genů. Tento preparát je rovněž indikován pro pacienty s chronickou myelomonocytární leukemií (CMML) s hodnotou blastů ve dřeni 10–29 % a akutní myeloidní leukemií (AML) s blasty do 30 % (4, 5, 15). Doporučená zahajovací dávka pro 1. léčebný cyklus je 75 mg/m² podávaných 7 dnů aplikovaná podkožně, nejčastěji používáme režim 5-2-2, tedy pondělí až pátek s vynecháním víkendové aplikace, pak dokončení cyklu v pondělí a úterý. Jednotlivé cykly se opakují po 28 dnech a probíhají ambulantně. Součástí léčby je podpůrná antiemetická a antiinfekční profylaxe dle zhodnocení individuálního rizika, ale tolerance léčby je uspokojivá.

Po 6 cyklech léčby je nutné u pacienta zhodnotit dosaženou léčebnou odpověď na základě nálezu v kostní dřeni a parametrů v krevním obraze. Pouze v případě progresu choroby se léčba AZA ukončuje, při všech ostatních nálezech je indikováno pokračování léčby. Bylo prokázáno, že léčba AZA vede ke zlepšení parametrů v krevním obraze, k prodloužení přežití nemocných a oddálení progresu do AML. Celkovou léčebnou odpověď dosáhne asi 50 % pacientů a medián trvání této odpovědi se pohybuje kolem 12 M. Predikce léčebné odpovědi zahrnuje celkový stav pacienta, karyotyp, počet blastů v periferní krvi a transfuzní závislost. Zahájení léčby AZA by mělo být však zváženo u všech pacientů, kteří nejsou směřováni up-front k HSCT, u nichž nejsou přítomny závažné kontraindikace (velmi špatný celkový stav, jiná aktivní malignita). Naše léčebné možnosti po selhání AZA jsou velmi omezené (zvážení HSCT, zařazení do studie, paliativní léčba) a medián přežití pacientů po selhání AZA se pohybuje kolem 6 M (4, 5).

Alogenní transplantace krvetvornými kmenovými buňkami (HSCT)

HSCT představuje jedinou kurativní metodu léčby MDS a je indikována u pacientů IPSS střední-2/vysoké riziko a IPSS-R vysoké/velmi vysoké s věkem pacienta ≤ 65 (70) let. Zhodnotit se musí celkový stav a komorbidity pacienta, stav základní choroby, dostupnost dárce. V neposlední řadě je důležité přihlídnout k rodinnému zázemí a přání pacienta. Při počtu blastů ve dřeni < 10 % je možné přímé provedení HSCT, v případě vyššího počtu blastů ($\geq 10\%$) je před vlastní transplantací nutná jejich redukce chemoterapií nebo podáním AZA s cílem snížit riziko relapsu choroby (14). Velké analýzy výsledků HSCT udávají celkové přežití mezi 30–52 %, výskyt peritransplantační mortality ve třech letech je 10 až 50 %. Rizikové faktory pro relaps MDS představují vyšší věk, pokročilé onemocnění, těžká fibróza ve dřeni, nepříznivý karyotyp a přítomnost některých somatických mutací (*ASXL1*, *RUNX1* a *TP53*). Stále se hledají metody, jak zlepšit výsledky HSCT, které zahrnují vhodný výběr pacienta a dárce, správné načasování transplantace a přípravného režimu, optimální imunosupresivní léčbu. Jednou z cest je např. preventivní podávání AZA po HSCT, které je zatím možné pouze ve studiích.

3. Nové perspektivy léčby MDS

Ačkoliv v posledních letech byl zaznamenán značný pokrok v léčbě MDS a máme k dispozici nové léky pro léčbu MDS nízkého i vysokého rizika, dosažená léčebná odpověď není stále uspokojivá (Obr. 2). Nadále probíhá celá řada studií a po dlouhé době máme k dispozici nový preparát *luspatercept* (*Reblozyl*), který byl schválen FDA a EMA v dubnu 2020 pro léčbu anemických MDS pacientů s prstenčitými sideroblasty (RS), kteří selhali na léčbě ESA a jsou nadále transfuzně dependentní. *Luspatercept* je první inhibitor dráhy TGF- β (transforming growth factor- β), který vede ke stimulaci pozdní fáze erytroidní diferenciaci a reguluje zlepšení diferenciaci a vyzrávání erytrocytárních prekurzorů nezávislé na EPO. Preparát je již nově schválen v ČR, avšak nemá úhradu a jeho použití je tedy možné po schválení úhrady na § 16 podle zákona č. 48/1997 Sb., v platném znění.

Ve studii fáze III (MEDALIST) u pacientů refrakterních na ESA nebo s vysokým endogenním EPO bylo léčbou dosaženo ve 38 % případů transfuzní nezávislosti a 53 % pacientů mělo zlepšení hematologických parametrů. Léčba se podává podkožně à 3 týdny, doporučená zahajovací dávka je 1 mg/kg/s.c. s možným postupným zvýšením až na 1,75 mg/kg dle léčebné odpovědi. Nejlépe ve studiích odpovídali pacienti s nálezem prstenčitých sideroblastů či mutací *SF3B1* a toto se promítlo do schválené indikace (16, 17).

K dalším preparátům, jejichž efekt je prověřován u MDS anemických pacientů nízkého rizika, patří *imetelstat*, který je inhibitorem telomeráz. K dispozici máme průběžné výsledky studií fáze II a III, ve kterých byl popsán efekt léčby u 37 % pacientů. Tento preparát je podáván v dávce 7,5 mg/kg/i.v. každé 4 týdny (18, 19).

Roxadustat je perorálně podávaný inhibitor prolylhydroxylázy indukované hypoxií (HIF-PHI), který je více studován v léčbě anémie u chronického onemocnění ledvin. *Roxadustat* ovlivňuje erytropoézu prostřednictvím zvyšování endogenních hladin EPO stabilizací HIF a zlepšením regulace železa prostřednictvím hepcidinu. U MDS máme k dispozici pilotní výsledky studie, podle kterých 38 % pacientů dosáhlo transfuzní nezávislosti a 58 % pacientů mělo $\geq 50\%$ redukci počtu transfuzí. Preparát je užíván perorálně a v této studii byly zkoušeny zahajovací dávky 1,5; 2,0 nebo 2,5 mg/kg s následnou titrací podle léčebné odpovědi (20, 21).

První linií léčby pro pacienty vysokého rizika představuje AZA, avšak celková léčebná odpověď a délka trvání této odpovědi je stále velmi neuspokojivá s nepříznivou prognózou. Z tohoto důvodu probíhá řada studií, ve kterých jsou ke standardní dávce AZA přidávány další preparáty s cílem potencovat léčebný efekt. Přidání některých preparátů, jako je lenalidomid, vorinostat, eltrombopag, nepřineslo očekávaný benefit, neboť léčebná odpověď byla srovnatelná s léčbou AZA a významně narostl počet nežádoucích projevů léčby (22, 23).

Slibnějším preparátem kombinované léčby se jeví *pevonedistat* (inhibitor nedylace – tedy inhibice aktivační schopnosti nádorového supresoru p53, ale bez ovlivnění Mdm2-závislé degradace), kde celková léčebná odpověď ve studii fáze II byla v kombinované větvi 79,3 % vs. 56,7 % u větve s AZA a medián trvání léčebné odpovědi byl 34,6 M vs. 13,1M. Na léčbu odpovídali i pacienti s nepříznivou mutací TP53. Více informací nám přinesou výsledky studie fáze III, která probíhala i na některých českých centrech (24).

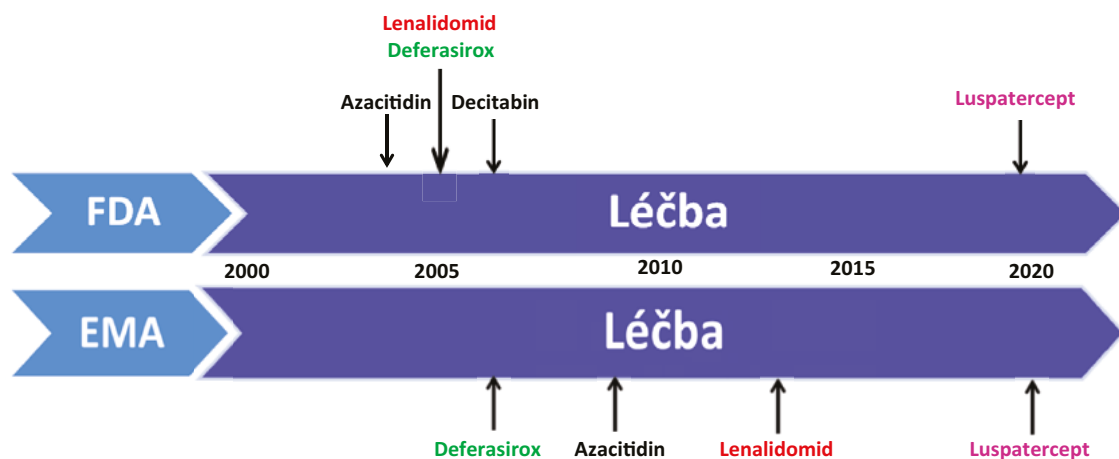
Velmi silný potenciál v léčbě MDS bude mít zřejmě *venetoclax* (inhibitor BCL-2), což dokládají výsledky studií použití preparátu pro léčbu AML starších nemocných, kteří nejsou již kandidáty intenzivní chemoterapie. V současné době probíhají dvě studie u MDS pacientů a první výsledky u MDS refrakterních/relabovaných dokumentují 50% celkovou léčebnou odpověď (ORR) a 38 % pacientů dosáhlo kompletní remisi ve dřeni (25).

Pro pacienty se selháním léčby AZA byly určeny studie fáze II a III s *guadecitabinem* (druhá generace hypometylační látky) a *rigosertibem* (multikinázový inhibitor). Výsledky léčby *guadecitabinem* jsou zatím rozporuplné, protože u pacientů po selhání AZA bylo dosaženo prodloužení přežití, ale celkovou léčebnou odpověď mělo pouze 14,3 %. Preparát je rovněž neefektivní u pacientů s nepříznivou TP53 mutací (26, 27).

Výsledky studií s *rigosertibem* jsou naopak povzbudivější. V prvních studiích byl tento preparát podáván ve formě 3denní kontinuální infuze, v současné době je již dostupná perorální forma. Ve studii fáze II v kombinaci s AZA byla zjištěna celková léčebná odpověď až u 90 % MDS pacientů bez předchozí léčby a u 54 % pacientů s předchozím selháním léčby.

Obr. 2. Historické mezníky vývoje léčby MDS

FDA: US Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency



Další možnost v léčbě MDS představuje cílená léčba inhibitory. Nejdále ve vývoji jsou inhibitory mutací IDH1 a IDH2, které jsou přítomny asi u 5 % MDS a 20 % AML pacientů (ivosidenib, enasidenib). V současné době máme k dispozici nadějně výsledky těchto preparátů u AML pacientů, a proto již byly zahájeny podobné studie na poli MDS (monoterapie nebo kombinace s AZA) (28).

Mutaci TP53 prokazujeme asi u 10 % MDS/AML pacientů a u 50 % pacientů s komplexním karyotypem. Vzhledem k tomu, že tyto nemocní mají velmi nepříznivou prognózu, cílená léčba inhibitory TP53 představuje další oblast výzkumu. Povzbudivé výsledky přinesla studie fáze II, která prokázala synergický efekt kombinace AZA a inhibitoru TP53 (APR-246) s dosažením 87 % celkového léčebného efektu (29).

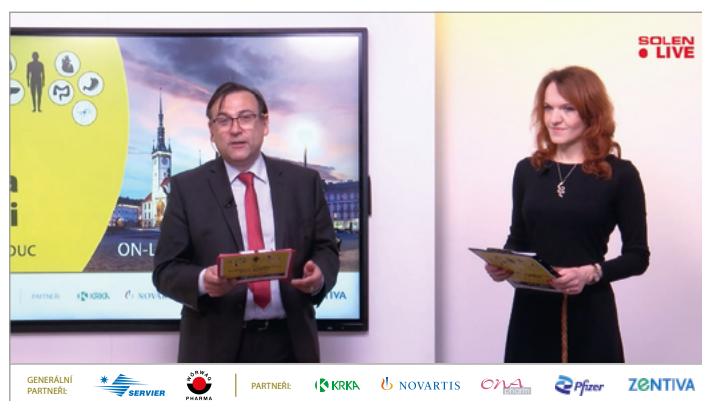
LITERATURA

- Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia-Net, *Blood*. 2013; 122: 2943–2964.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127: 2391–2405.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120: 2454–2465.
- Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood*. 2019; 7: 133(10): 1096–1107.
- Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2019. doi: 10.1111/bjh.16206.
- Gascón P, Krendyukov A, Mathieson N, Aapro M. Epoetin Alfa for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome-Related Anemia: A Review of Clinical Data, Clinical Guidelines, and Treatment Protocols. *Leuk Res*. 2019; 81: 35–42.
- Komrokji RS, List AF. Short- and long-term benefits of lenalidomide treatment in patients with lower-risk del(5q) myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol*. 2016; 27: 62–68.
- Jonášová A, Červínek L, Bělohávková P et al. První české zkušenosti s lenalidomidem v terapii anemických nemocných s myelodysplastickým syndromem s delecí dlouhého ramene 5. chromozomu, *Vnitr Lek*. 2015; 61(12): 1028–1033.
- Santini V, Almeida A, Giagounidis A et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 2988–2996.
- Kantarjian HM, Fenaux P, Sekeres MA et al. Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. *Lancet Haematol*. 2018; 5: e117–26.10.
- Langemeijer S, De Swart L, Yu G, Smith A, Crouch S, Johnston T et al. Impact of treatment with iron chelators in lower-risk MDS patients participating in the European leukemia MDS (EUMDS) registry. *Blood*. 2016; 128(22): 3186.
- Gattermann N. Do Recent Randomized Trial Results Influence which Patients with Myelodysplastic Syndromes Receive Iron Chelation? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020; 34(2): 465–473.
- Stahl M, Bewersdorf JP, Giri S et al. Use of immunosuppressive therapy for management of myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis *Haematologica* 2020; 105(1): 102–111.
- de Witte T, Bowen D, Robin M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. 2017; 129(13): 1753–1762.
- Zeidan AM, Stahl M, DeVeaux M, Giri S, Huntington S, Podoltsev N et al. Counseling patients with higher-risk MDS regarding survival with azacitidine therapy: are we using realistic estimates? *Blood Cancer J*; 2018; 8: 55.
- Fenaux P. The Medalist Trial: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of luspatercept to treat anemia in patients with very low-, low-, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusions. *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 1.
- Platzbecker U, Germing U, Götze KS et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1338–1347.
- Steensma DP, Platzbecker U, Van Eygen K et al. Imetelstat Treatment Leads to Durable Transfusion Independence (TI) in RBC Transfusion-Dependent (TD), Non-Del(5q) Lower Risk MDS Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Who Are Lenalidomide (LEN) and HMA Naive. *Blood*. 2018; 132: 463.
- Fenaux P, Raza A, Vellenga E, Platzbecker U, Santini V, Samarina I. Efficacy and Safety of Imetelstat in RBC Transfusion-Dependent (TD) IPSS Low/Int-1 MDS Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) (IMerge). *Blood*. 2017; 130: 4256.
- Yang Y, Yu X, Zhang Y et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against cisplatin-induced acute kidney injury. *Clin. Sci*. 2018; 132: 825–838.
- Henry JG, Glaspy J, Harrup RA et al. Roxadustat (FG4592; ASP1517; AZD9941) in the Treatment of Anemia in Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndrome (LR-MDS) and Low Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden (LTB). *Blood*. 2019; 134. (Supplement 1)
- Sekeres MA, Othman M, List AF et al. Randomized phase II study of azacitidine alone or in combination with lenalidomide or with vorinostat in higher-risk myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: North American Intergroup Study SWOG s1117. *J Clin Oncol*. 2017; 35(24): 2745–2753.
- Dickinson M, Honar Cherif H, Fenaux P et al. Azacitidine with or without eltrombopag for first-line treatment of intermediate- or high-risk MDS with thrombocytopenia. *Blood*. 2018; 132: 2629–2638.
- Sekeres MA, Watts J, Radinof A et al. Randomized phase 2 trial of pevonedistat plus azacitidine versus azacitidine for higher-risk MDS/CMML or low-blast AML. *Leukemia*. 2021 Jan 22. doi: 10.1038/s41375-021-01125-4. Online ahead of print.
- Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1277–1284.
- Garcia-Manero G, Roboz G, Walsh K et al. Guadecitabine (SGI-110) in patients with intermediate or high-risk myelodysplastic syndromes: phase 2 results from a multicentre, open-label, randomised, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol*. 2019; 6: 317–327.
- Navada SC, Garcia-Manero G, Atallah EL et al. Phase II study of oral rigosertib combined with azacitidine (AZA) as first line therapy in patients (Pts) with higher-risk myelodysplastic syndromes (HR-MDS). *American Society of Hematology*. 2019. [http:// dx.doi.org/10.1182/blood-2019-131676](http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-131676).
- DiNardo CD, Watts JM, Stein EM, de Botton S, Fathi AT, Prince GT et al. Ivosidenib (AG-120) induced durable remissions and transfusion independence in patients with IDH1-mutant relapsed or refractory myelodysplastic syndrome: results from a phase 1 dose escalation and expansion study. *Blood*. 2018; 132: 1812.
- Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G et al. Phase 2 Results of APR-246 and Azacitidine (AZA) in Patients with TP53 mutant Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Oligoblastic Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood*. 2019; 134(Supplement 1): 676–676.

Závěr

Posledních dvacet let přineslo nepochybné pokroky v léčbě MDS a nadále probíhá velké množství studií, avšak schválených preparátů pro léčbu MDS je stále omezený počet (Obr. 2). Výsledky léčby MDS nejsou příliš uspokojivé, kdy příčinou je zřejmě složitá patogeneze choroby a významná klinická variabilita onemocnění u jednotlivých pacientů. Pro pacienty nízkého rizika je nově schváleným preparátem luspatercept a výsledky studií s imetelstatem a roxadustatem vypadají také pozitivně.

U nepříznivé skupiny pacientů MDS vysokého rizika se ve studiích jeví velmi nadějně preparáty venetoclax a inhibitor TP53 (APR-246), jejichž přidání ke standardní léčbě AZA potencuje léčebný efekt. Vzhledem k probíhajícím studiím lze očekávat, že během dalších let budou léčebné možnosti rozšířeny o další preparáty.



Konferenci zahájil prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., přednosta olomoucké III. interní kliniky, která tuto vzdělávací akci již tradičně zaštiťuje.



V programu nemohlo chybět aktuální téma covidu-19. Takto to vypadalo ve studiu těsně před zahájením bloku, ve kterém o této problematice diskutovali přednášející z různých míst systému zdravotní péče.



I když diváci na monitoru viděli třeba jen jednoho přednášejícího, ve studiu bylo živo.



Každoročně do programu zařazujeme nějaký mezioborový pohled. Letos to byl blok Co může internista udělat pro svého pacienta po CMP, který se svými kolegy připravil prim. MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.



Poslední blok patřil Sdružení ambulantních internistů, s nímž při přípravě konference už dlouhá léta spolupracujeme. Zahájila jej předsedkyně SAI MUDr. Miroslava Aszalayová.

Základní informace o ON-LINE akci

Termín: 30. 4. 2021

Místo konání: Multimediální centrum BEA channel – BEA centrum Olomouc

Prezident: prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

Účastníci: **395** (registrovaní k 11. 5. 2021) (z toho on-line sledujících **175**)

Odborný program

- ▶ Revmatologie
- ▶ Únava od hlavy až k patě
- ▶ Covid-19 aktuálně
- ▶ Kardiologie
- ▶ Aktuality do vaší ordinace
- ▶ Co internista může udělat pro svého pacienta po CMP
- ▶ SAI v roce 2021

Pokud jste neměli možnost zhlédnout program akce on-line v termínu 30. 4. 2021, je pro vás připraven **archiv přednášek**, a to až **do konce května 2021** na **www.vysilame.tv/interna2021**

Těšíme se na viděnou na 17. konferenci Interní medicína pro praxi v Olomouci v březnu 2022.



Děkujeme všem partnerům za finanční spoluúčast na realizaci této on-line Konference.

Léčba tří pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou kladribinem, případně kombinací kladribinu a cyklofosfamidu a přehled léčby této nemoci

Zdeněk Král¹, Zdeněk Řehák², Marta Krejčí¹, Renata Koukalová², Sabina Ševčíková³, Luděk Pour¹, Martin Krejčí¹, Martin Štokr¹, Viera Sandecká¹, Zdeněk Adam¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

²Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav Brno

³Ústav patologické fyziologie, LF MU a FN Brno

V letech 2008–2020 jsme léčili celkem 3 pacienty s Erdheimovou-Chesterovou chorobou (ECD) kombinací kladribinu a cyklofosfamidu anebo kladribinem v monoterapii. Medián počtu podaných cyklů byl 7 (rozmezí 6–8). Efekt léčby byl hodnocen pomocí FDG-PET/CT zobrazení a klinických příznaků. Ve dvou případech vedla tato léčba k remisi. V jednom případě nebylo léčebné odpovědi kladribinem a cyklofosfamidem dosaženo. Léčebná odpověď na uvedenou léčbu trvá v jednom případě 11 let, ve druhém případě nelze délku léčebné odpovědi hodnotit pro krátký čas od ukončení léčby. V jednom případě, kdy se efekt kladribinu a cyklofosfamidu nedostavil, se podařilo nemocného již roky stabilizovat podáváním kineretu. Léčba byla dobře tolerována bez jakékoliv toxicity stupně II a vyšší. Naše zkušenosti potvrzují účinnost kladribinu a cyklofosfamidu u této choroby.

Klíčová slova: Erdheimova-Chesterova choroba, kladribin, anakinra.

Therapy of 3 patients with Erdheim-Chester disease with cladribin or cladribin in combination with cyclophosphamide. Case report and review of the therapy

Three adult patients with confirmed Erdheim-Chester disease (ECD) are followed at our department. Cladribine in monotherapy or in combination with cyclophosphamide were used for first line therapy. The median number of cycles of cladribine or cladribine and cyclophosphamide was 7 (range 6–8). In two cases complete response was achieved, in one case this therapy achieved no response. The duration of response is in one case 11 years, in second case the follow up is too short for evaluation of response duration. In case of no-response to cladribine and cyclophosphamide stabilisation of disease was achieved with anakinra. The tolerance was good without any toxicity grade II and higher. Cladribin and cyclophosphamide is one option for treatment of Erdheim-Chester disease.

Key words: Erdheim-Chester disease, cladribin, anakinra.

Úvod

Erdheimova-Chesterova choroba (*Erdheim-Chester disease – ECD*) je systémová nemoc, jejímž morfolo­gickým podkladem je ložiskové nahromadění histiocy­tů, které stí­rádají lipidy, a proto má jejich cyto­plazma v mikroskopu bledý či pění­lý vzhled. Pění­lé histiocyty však

nejsou výlučným znakem ECD. Nalézáme je i u jiných histiocy­­tárních chorob, zejména těch kožních ze skupiny juvenilního xantogranulomu. Pění­lé buňky se objevují také jako reakce na poškození vaziva (nekro­biotický xantogranulom u paraproteinemie), při dyslipidemiích, v okolí chronického hnisavého zánětu (tzv. prozánětlivý pseudoxantom) a v ně-

kterých vleklých infekčních ložiscích. Tyto pění histiocyty však mohou nabývat různých vlastností a způsobovat odlišné klinické příznaky, a proto existuje více jednotek, které se řadí do skupiny nemocí skupiny juvenilního xantogranulomu. Erdheimova-Chesterova choroba je nejzávažnější z nich. Za méně závažný pak lze považovat nekrobiotický xantogranulom či xantoma planum, případně juvenilní xantogranulom. Podkladem nemoci je sice klonální proliferace pění histiocytních buněk (*foamy cells*), ale četné klinické projevy jsou způsobeny mediátory zánětu, které tyto patologické buňky ve zvýšené míře uvolňují. Tyto mediátory zánětu stimulují další proliferaci a akumulaci patologických buněk, neboli stimulují progresi nemoci.

Proto Julien Haroche píše, že „ECD je typ nemoci, u níž za zánětem je ukryta neoplazie“ (1).

Léčebného efektu zde proto dosahují jak zásahy cílené na tlumení imunitní odpovědi, tak léky působící cytostaticky. A protože v současné době byly popsány některé mutace v regulačních mechanismech, je u těchto pacientů efektivní léčba těmito cílenými preparáty. Kvůli vzácnosti nemoci nebyly léčebné alternativy porovnávány v rámci srovnávacích klinických studií, ale obraz o této nemoci si tvoříme z popisu jednotlivých pacientů či menších sérií pacientů (2).

Soubor pacientů

Na Interní hematologické a onkologické klinice jsme v letech 2008–2020 léčili 3 pacienty s ECD. Jednalo se o 2 muže ve věku 44 a 56 let a jednu ženu ve věku 49 let. Oba dva muži měli několik let před stanovením této diagnózy diagnostikovaný diabetes insipidus a měli i snížené hodnoty dalších hormonů produkovaných hypofýzou. Poslední pacientka neměla diagnostikovanou žádnou endokrinní poruchu. Všichni tři pacienti měli různé intenzivně vyjádřené systémové zánětlivé projevy – kolísavé horečky, první pacient jen na hranici subfebrilie a febrilie, druhý pacient měl kolísavé horečky se špičkami až 39 °C, třetí pacientka měla jen subfebrilie nepřesahující 38 °C. Vybrané vstupní laboratorní ukazatele všech těchto tří pacientů přináší tabulka 1.

První pacient, u něhož jsme tuto nemoc diagnostikovali, byl narozen v roce 1965, diabetes insipidus byl u něj rozpoznán v roce 2004 (39 let věku). V roce 2008 se u něj objevila porucha hybnosti a řeči a na provedeném MR mozku bylo zjištěno několik ložisek v CNS. Stěžoval si také na velkou únavu (fatigue) a subfebrilie. Diagnóza ECD byla překvapivě zjištěna z necílené trepanobiopsie lopaty kosti kyčelní. V březnu roku 2009 byla zahájena léčba kladribinem (Litak) 5 mg/m² ve formě podkožních injekcí 5 dní po sobě. Ve formě monoterapie byl kladribin podáván po tři cykly a následně jsme podávali další tři cykly kladribinu

vždy s infuzí cyklofosfamidu 300 mg také 5 dní po sobě, poslední cyklus byl zahájen 30. 7. 2010. Celkem dostal tento pacient 6 cyklů kladribinu.

Efekt léčby by posuzován dle změn na FDG-PET/CT vyšetření, které bylo provedeno před zahájením léčby, po jejím ukončení, a pak byl touto metodou sledován. Po ukončení léčby nedošlo k vymizení ložisek patologické akumulace FDG, takže v tomto prvním případě byla léčba kladribinem neúčinná, jak dokumentuje Obr 1. Následovala pak léčba anakinrou, při níž odezněly zánětlivé symptomy (subfebrilie i fatigue) a při CT hodnocení došlo k mírnému zmenšení retroperitoneální fibrózy při léčbě anakinrou. V pozdějších letech byl pokud o odebrání další tkáně na analýzu mutace genu BRAF^{V600E}, ale nepodařilo se získat dostatek materiálu pro analýzu.

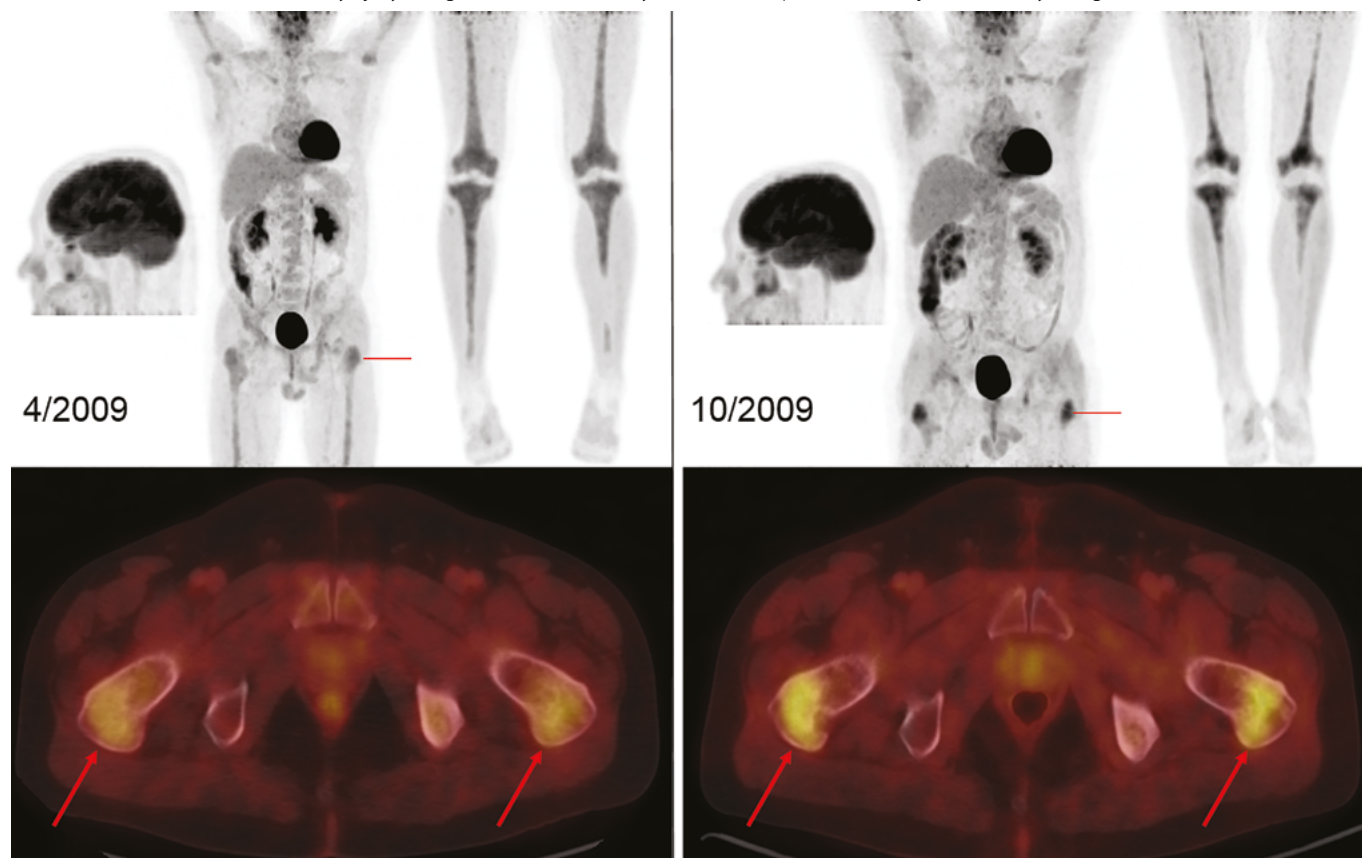
Druhý pacient, narozený v roce 1953, byl taktéž před tím, než se dostal na naše pracoviště, sledován od roku 2005 pro diabetes insipidus a celkový hypopituitarismus. Na naši ambulanci se dostavil v červnu 2009. Důvodem byly dlouhodobé kolísavé horečky a stěhovavé bolesti v dolních končetinách. V laboratorním vyšetření byla vysoká hodnota CRP. Na FDG-PET/CT vyšetření, provedeném v srpnu 2008, byla vysoká akumulace radiofarmaka ve skeletu a ve femurech proximálně i distálně, ve střední části femuru nebyla zvýšená akumulace FDG. Zvýšená akumulace FDG byla dále v oblasti tibií a fokálně v obou humerech. U tohoto pacienta necílená trepanobiopsie z pánve nebyla úspěšná a ortoped odebral cíleně vzorek kostní tkáně z místa s vysokou akumulací FDG ve stehenní kosti pro histologické vyšetření, které pak stanovilo diagnózu. Léčba kladribinem byla zahájena v říjnu 2009. Kladribin byl podáván 5 mg/m² podkožně 5 dní po sobě a k tomu cyklofosfamid 300 mg v infuzi také 5 dní po sobě. Pouze v šestém cyklu byla provedena redukce dávky a kladribin a cyklofosfamid podáván jen 3 dny po sobě. Poslední sedmý cyklus byl podán 12. 6. 2010. Kontrolní FDG-PET/CT po ukončení léčby prokázalo kompletní vymizení zvýšené akumulace FDG v ložiscích, jak dokumentuje Obr 2. Při FDG-PET/CT kontrolách byla v roce 2017 objevena mírná akumulace FDG v Th11 (SUVmax 4,2) bez CT korelátu, která až do roku 2020 zůstala stabilně zvýšená, SUVmax 4,12, po celou dobu bez CT korelátu. Poslední FDG-PET/CT bylo 23. ledna roku 2020, akumulace FDG zůstává v Th 11 beze změny a bez korelátu CT obrazu a bez jakýchkoliv klinických potíží. U tohoto pacienta trvá remise nemoci po léčbě kladribinem v kombinaci s cyklofosfamidem již více než 11 let.

Třetí pacientku přivedly bolesti v oblasti kolenou k ortopedům. Ti našli patologickou strukturu skeletu, provedli biopsii a prokázali Erdheimovu-Chesterovu chorobu. V tomto případě byla již vyšetřena mutace BRAF^{V600E} a byla negativní. Z klinických příznaků byly přítomny

Tab. 1. Vybrané charakteristické laboratorní hodnoty před zahájením léčby 1

Pacienti a data zahájení léčby	CRP	Kreatinin	Hemoglobin	Trombocyty	Leukocyty	Fibrinogen
	0–5 mg/l	59–104 μmol/l	Muži 130–176 g/l Ženy 120–160 g/l	150–300 × 10 ⁹ /l	4–10 × 10 ⁹ /l	1,8–3,5 g/l
Muž, nar. 1965, léčba zahájena v březnu 2009	72	93	106	671	19	4,7
Muž, nar. 1953, léčba zahájena v říjnu 2009	87	63	120	280	6,9	>7
Žena, nar. 1960, léčba zahájena v červnu 2019	175	53	132	595	9,59	5,1

Obr. 1. Monitorace léčby nemoci pomocí FDG-PET/CT vyšetření: Vlevo sken při zahájení terapie, MIP projekce hlavy, trupu i dolních končetin (v černobílé barevné škále). V místech označených červeně jsou doplněny axiální fúzané řezy (v barevné škále Hot Body), s detaily FDG-avidního postižení proximálních stehenních kostí (šipky). Vpravo pak identické skeny, které prokazují nárůsty akumulací FDG ve stehenních kostech, tibiích i maxille. Akumulace FDG v mozku, ledvinách, močovém měchýři je fyziologická. Akumulace v myokardu, vzestupném tračníku je variantou fyziologického zobrazení



subfebrilie a noční pocení. Léčba byla zahájena v červnu 2009. Pacientka dostala kladribin v monoterapii celkem 6 cyklů, a protože dle FDG-PET/CT nebyla odpověď kompletní, dostala ještě dva cykly v kombinaci s cyklofosfamidem. Poslední cyklus této léčby byl podán v říjnu 2020. Na prvním FDG-PET/CT před léčbou byla zobrazeno mnoho patologických akumulací, v maxile, v retroperitoneu okolo aorty, v infiltrátu podél vnitřních ilických cév, v distální části obou femurů a v proximální části a distální části obou tibií. Další zobrazení, provedené po ukončení léčby koncem října 2020, popisuje regresi akumulace FDG ve všech oblastech s dříve patologicky zvýšenou akumulací.

Diskuze

Erdheimova-Chesterova nemoc je velmi vzácné onemocnění – pro něž nebyla publikována léčebná doporučení založená na analýze klinických studií. Informace o léčbě této nemoci lze získat pouze z popisu jednotlivých pacientů či malých souborů nemocných, léčených některým ze způsobů, který má potenciál působit na patologické buňky, které jsou podkladem této nemoci. Postupem času se objevovaly nové a nové léky, které byly postupně u této nemoci testovány, čímž postupně přibývá informací o léčbě této nemoci a přibývá léků, které pacientům mohou pomoci. Následující text sumarizuje ve stručném přehledu publikované, ale i naše zkušenosti s léčbou ECD s cílem pomoci lékařům, kteří stojí před otázkou: „Jak léčit pacienta s touto nemocí?“

Cytotoxická chemoterapie a kortikoidy

Před poznáním účinku interferonu alfa a posléze anakinry byly testovány různé chemoterapeutické režimy, včetně vinka alkaloidů, antracyklinů a cyklofosfamidu. Byly sice popsány určité úspěchy, ale přesto se léčba alkylačními cytostatiky a antracykliny neukázala zásadně přínosnou a není dnes doporučována (3–7). Vysokodávkovaná chemoterapie byla testována, ale také se nestala průlomovou terapií (8, 9). Kortikosteroidy mohou zmenšit edém třeba při závažném exoftalmu, ale nejsou účinnou monoterapií.

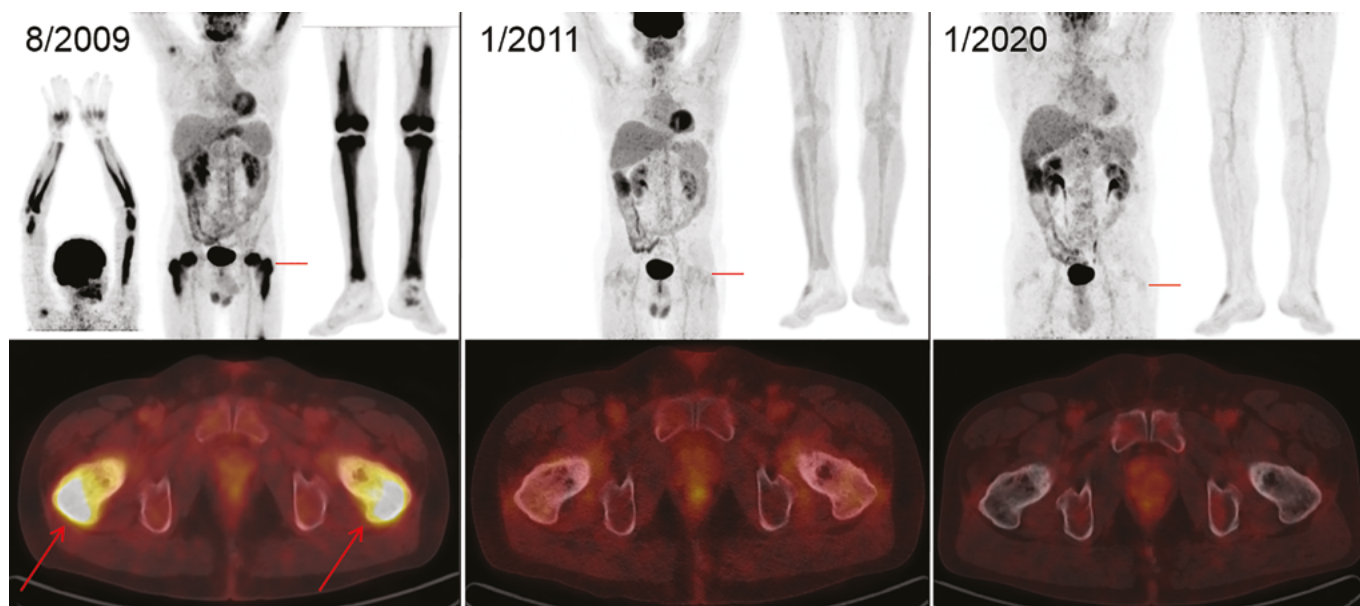
Velkým problémem je ovlivnění infiltrátů v CNS. Obecně se soudilo, že cytostatická léčba zde není zásadním přínosem. Ale v posledních letech se objevily publikace čínských autorů, kteří popisují zlepšení po cytosin-arabinosidu. Podávali 500 mg/m² infuze ve 12hodinových intervalech 3 dny po sobě (10, 11). Účinnost této léčby nebyla potvrzena dalšími autory. Pro případy Langerhansovy histiocytózy je však léčba středně vysokými dávkami cytosin-arabinosidu akceptovaný léčebný postup. Bylo by přínosné ověřit defektivitu této léčby i v Evropě.

Radioterapie a chirurgie

Radioterapie byla také často používána. Při použití u pacientů s CNS postižením bylo dosaženo jen krátkodobé paliace a nemoc po pár měsících dále progredovala (12).

Častěji byla radioterapie použita u xantogranulomových onemocnění lokalizovaných v orbitě či na víčkách. Zde je o použití

Obř. 2. Zobrazení nemoci pomocí FDG-PET/CT vyšetření: Vlevo iniciální sken s MIP projekcí trupu, horních i dolních končetin (v černobílé barevné škále). Červeně označené místo axiálního fúzovaného řezu (v barevné škále Hot Body) s maximem FDG-avidního postižení proximálních stehenních kostí (šipky) v korelaci se skleroticko-lytickou strukturou kosti. Uprostřed obraz svědčí pro remisi – vymizení patologických akumulací FDG ve skeletu horních i dolních končetin. Tento stav trvá i po 9 letech, což dokumentují identické obrázky vpravo. Akumulace FDG v mozku, ledvinách, močovém měchýři je fyziologická. Akumulace v myokardu, ve vzestupném tračníku v rámci variant fyziologického zobrazení



radioterapie poměrně dosti literatury. Od radioterapie se očekávala inhibice proliferace histiocyty. Ale léčebná odpověď se liší případ od případu a většinou je dosahováno pouze dočasné stabilizace (13). Často byla radioterapie používána pro xantogranulomová ložiska lokalizovaná v okolí očního bulbu. Není žádný konsenzus na tom, kolik Gy je správná dávka. V citovaných publikacích je nejčastěji použita dávka 10–35 Gy na ložiska xantogranulomu. Někdy je preferováno ozáření svazkem elektronů, protože jejich průnik je omezen do kůže a podkoží a neohrožuje tak oční bulbus a jeho nerv. Tato léčba ale mívá jen parciální efekt, zmenšení, nikoliv vymizení (14). Publikované informace lze zřejmě shrnout do konstatování, že radioterapie na xantogranulomové infiltráty v CNS má jen minimální, v jiných lokalizacích má jen parciální a dočasný efekt, takže není léčbou volby, ale lze ji použít. A s výhodou lze použít ozáření svazkem elektronů (15–19). Chirurgie má své místo pouze ve zmenšení patologických hmot při orbitálním postižení a dále pro léčbu intrakraniálního postižení.

Kladribin

Kladribin (2-chlorodeoxyadenosin) je toxický nejen pro klidové lymfocyty, ale také pro buňky odvozené od monocytů, tedy také pro Langerhansovy buňky a fagocytující histiocytární buňky, mezi něž patří buňky Erdheimovy-Chesterovy nemoci (20). Kladribin je považován za lék volby nejen pro histiocytózu z Langerhansových buněk, ale i pro Rosai-Dorfmanovu nemoc, která se někdy překrývá se znaky ECD (21). Účinnost kladribinu u ECD byla potvrzena vícero publikacemi (22–29), a proto účinek kladribinu u ECD lze považovat za dostatečně ověřený. Největší popsaný soubor obsahuje 21 pacientů s ECD, kteří byli léčeni kladribinem. U 9 pacientů byl použit jako lék první linie a u 12 pacientů byl použit až jako lék další linie. Medián podaných cyklů byl 2,5 (1–6). Léčebné odpovědi bylo dosaženo v 52 %, z toho v 6 % šlo o kompletní

léčebnou odpověď. U 18 % z nich byla nemoc hodnocena jako stabilní a 30 % nemocných na léčbě progredovalo. Medián délky léčebné odpovědi byl 9 měsíců (6–129 měsíců) (30).

Naše zkušenost s léčbou tří pacientů odpovídá publikovaným zkušenostem, u dvou ze tří pacientů bylo dosaženo výborné léčebné odpovědi dle PET/CT hodnocení, v jednom případě (druhý pacient ze souboru) je dlouhodobá (10 let) a u třetí pacientky z našeho souboru zatím lze pouze říci, že léčebná odpověď byla dosažena, ale zatím nelze hodnotit délku léčebné odpovědi.

Interferon-alfa

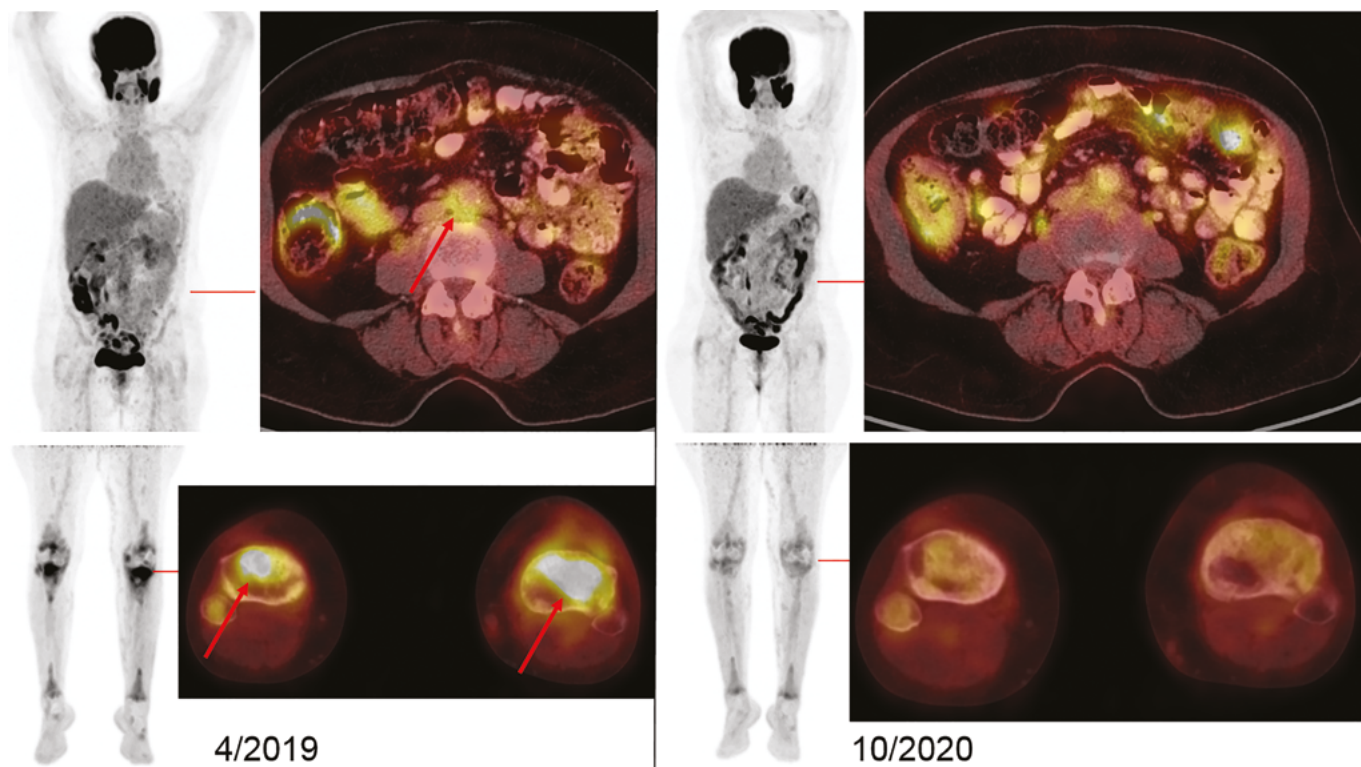
Zpráva o účinnosti interferonu alfa se poprvé objevila v roce 2001 (31) a další 2005 (32). A po zveřejnění těchto popisů prvních úspěšně léčených pacientů se začaly v literatuře objevovat další podobné zprávy (33–35).

Největší soubor nemocných s ECD léčených interferonem alfa obsahoval 53 nemocných. Autoři této studie popisují delší přežití než při použití jiných, do roku 2011 dostupných léčebných postupů (36).

Optimální dávka interferonu nebyla testována, ale převážně byla použita dávka 3 mil. jednotek 3x týdně. Pouze autoři jedné studie tvrdili, že v 8 případech neúčinnosti 3 mil. jednotek 3x týdně pomohlo navýšení dávky na 9 mil. jednotek 3x týdně. V současnosti již ale klasický interferon alfa není dostupný, místo něj lze použít pegylovaný interferon alfa v dávce 135 případně 185 mikrogramů 1x týdně (37–40).

V současnosti již interferon alfa není tak často používán, jak tomu bylo na přelomu tisíciletí, kdy byl součástí léčby četných chorob (mnohočetný myelom, chronická myeloidní leukemie), u nichž se již dnes nepoužívá. Účinnost u ECD je jistě dostatečně prokázána. Ale víme, že léčba interferonem alfa u četných lidí vyvolává závažné nežádoucí účinky, a u mnohých pacientů byly tyto nežádoucí účinky důvodem

Obr. 3. Vizualizace nemoci pomocí FDG-PET/CT vyšetření: Vlevo iniciální sken s MIP projekcí trupu a dolních končetin (v černobílé barevné škále). Červeně jsou označeny axiální fúzované řezy (v barevné škále Hot Body), s detaily FDG-avidního postižení retroperitonea a proximálních tibíí (šipky). Vpravo pak identické oblasti potvrzující remisí (vymizení akumulací FDG v RP i skeletu). U pacientky se opakovaně zobrazují metabolicky aktivní žvýkací svaly – jako projev svalové aktivity žvýkání bezprostředně před vyšetřením. Akumulace FDG v mozku, ledvinách, močovém měchýři je fyziologická. Akumulace v tračníku je variantou fyziologického zobrazení



k ukončení léčby. V případě ECD se však tento lék považuje dodnes za indikovaný. Jeho dostupnost je však omezená.

Anakinra – antagonist receptoru IL-1

Jeden z důležitých účinků interferonu alfa je stimulace tvorby antagonisty receptoru pro interleukin-1, a tedy potlačení účinku interleukinu-1. Proto Aouba testoval léčbu pomocí rekombinantního antagonisty receptoru interleukinu-1 jménem anakinra. Léčil anakinrou dva pacienty a pozoroval vymizení teploty a dalších B-symptomů a také vymizení bolestí kostí a vymizení xantelesmat na víčku. Aouba popsal parciální regresi retroperitoneální fibrózy. Laboratorními důsledky léčby bylo snížení hladiny CRP a IL-6 (41).

V roce 2010 to byla první publikace popisující efekt této léčby a následovaly další. Redukce nádorové populace a snížení hladin proinflammatorních cytokinů bylo pozorováno u pacientů léčených anakinrou v dávce 1–2 mg/kg/den. Léčba byla velmi dobře tolerována a byla účinná ve stejném rozsahu, jak popsal Aouba. Vymizely bolesti kostí a B-symptomy. Bylo popsáno také zlepšení kardiální formy ECD. Zlepšení mozkového postižení však v průběhu léčby anakinrou zaznamenáno nebylo (42–49).

Anakinra dosahuje léčebné odpovědi asi u 50 % léčených (50).

V jedné publikaci však dávku anakinry zdvojnásobili a uvádějí vyšší počet léčebných odpovědí (51). Z citované literatury je zřejmé, že anakinra je ze skupiny anti-cytokinové léčby neúčinnější a nejčastěji

používanou léčbou. Počet léčebných odpovědí se pohybuje od 22–55 %. Při vysazení však hrozí obnovení aktivity nemoci. Dle současných znalostí se domníváme, že lze jednoznačně upřednostnit anakinru před interferonem alfa u pacientů bez postižení CNS, protože anakinra je podstatně lépe tolerována. Nicméně přínos anakinry není v cytotoxickém působení na maligní histiocytární buňky, ale v blokádě důsledků nadměrné aktivity interleukinu-1. Proto při analýze relativně velkého souboru 12 pacientů s ECD s mediánem aplikace 22 měsíců bylo konstatováno, že pozitivní účinek léčby anakinrou se projevuje dominantně zmírněním či odstraněním symptomů nemoci, které jsou způsobeny zřejmě interleukinem-1, zatímco vliv anakinry na maligní infiltraci je velmi variabilní, ale obvykle nedochází vlivem léčby k vymizení aktivity ložisek při FDG-PET/CT zobrazení. Proto Cohen (2016) doporučil v případě infiltrace srdce či CNS zahájit léčbu interferonem alfa nebo BRAF inhibitory (49). Na našem pracovišti tuto léčbu podáváme prvnímu pacientovi z popsaného souboru již léta a viděli jsme, že v průběhu léčby anakinrou ustupovaly fibrotické změny, vymizely B-symptomy ale dle opakovaných FDG-PET/CT kontrol zůstávaly osteosklerotické změny skeletu, hlavně v dolních končetinách, ale v průběhu pětileté léčby se i signifikantně snížila míra akumulace FDG. Anakinra tedy inhibuje projevy nemoci, které jsou způsobené nadprodukcí prozánětlivých cytokinů, a v našem případě vedla také ke snížení akumulace FDG v patologických ložiscích.

Anti-TNF protilátky

Celkem 4 pacienti s kardiální formou ECD byli léčeni infliximabem, anti-TNF protilátkou a byl popsán pozitivní efekt (52, 53). V malé sérii pacientů byly hodnoceny protilátky proti TNF-alfa: infliximab i etanercept a pak anakinra. Autoři konstatovali, že z těchto tří léků pouze léčba anakinrou vedla k léčebné odpovědi při lokalizaci nemoci v kostech, srdci a v plicích. U pacientů dostávajících infliximab nebo etanercept nebyla pozorována léčebná odpověď. Autoři uvádějí, že anakinru je možno považovat za léčbu volby u pacientů, kteří nejsou kandidáty pro cílenou léčbu nebo chemoterapii kladribinem nebo interferonem alfa, a hlavně pro ty, u nichž ECD nepostihuje CNS (54). Jejich konstatování je v protikladu s tím, co uvádí Cohen, který popsal efekt léčby anti-TNF monoklonální protilátkou (55). O další monoklonální anti-TNF protilátce, adalimumabu, píší další autoři. Použili adalimumab a metylprednisolon a popisují zlepšení (56).

Imatinib

Imatinib mesylát byl použit s úspěchem u jiných histiocytóz a byl testován i u ECD. První publikace na toto téma popsala příznivý účinek imatinibu, ale pozitivní účinek nebyl potvrzen v dalších publikacích. Proto se domníváme, že imatinib lze otestovat v léčbě další linie, pokud předchozí léčba selže (57–59) a pokud je imatinib dostupný.

BRAF a MEK cílené terapie

Mutace BRAF^{V600E} byla poprvé rozpoznána u melanomu a byla vyvinuta léčba, která na tuto mutaci cílí. Na melanom, který je známý svojí chemorezistencí, byl tak poprvé nalezen účinný lék, vemurafenib. V roce 2012 byla poprvé popsána přítomnost mutace genu BRAF^{V600E} u histiocytózy z Langerhansových buněk a následně u Erdheimovy-Chesterovy nemoci (60). O rok později, 2013 se objevila první zpráva o účinné léčbě pacientů s ECD vemurafenibem (61), o dva roky později pak další (62). Po několika letech byly však u ECD rozpoznány další mutace, hlavně mutace MAPK signální cesty (MAP2K1, KRAS a NRAS) (63, 64). Proto byly současně testovány léky ze skupiny MEK inhibitorů (například trametinib a cobimetinib). Účinnost této kombinované cílené léčby potvrdily četné popisy případů či malých sérií pacientů. Celková léčebná odpověď kolísá od 43 % do 100 % (65–71).

V současnosti jsou však jen dvě studie s větším počtem pacientů. První byla studie VE Basket Trial, obsahující kohortu 22 pacientů s ECD a s prokázanou mutací BRAF^{V600E}, kteří dostávali Vemurafenib 960 mg 2x denně. V této skupině bylo dosaženo 54 % léčebných odpovědí, zatím kompletní jen u 4,5 %. Medián sledování byl krátký, jen 26 měsíců, a proto nebylo dosaženo mediánu trvání léčebné odpovědi. Tato studie byla podkladem pro schválení tohoto léku pro pacienty s ECD s uvedenou mutací agenturou FDA v roce 2017 (72, 73).

Největší studií je LOVE STUDY, do níž bylo zařazeno celkem 54 pacientů. U dvaceti pacientů v remisi ECD, dosažené těmito léky, byla léčba přerušena. U 75 % z nich došlo k relapsu v mediánu 6 měsíců a u 10 z nich bylo nutno obnovit léčbu (74). Uvedená cílená léčba má jednoznačně největší počet léčebných odpovědí v případě ložisek v CNS, přesahující 50% kompletních remisí. A jak již bylo v předchozím textu řečeno, postižení CNS je špatně ovlivnitelné jak interferonem alfa, tak také anakinrou (75).

Ačkoliv v literatuře je hodně publikací prokazujících účinnost vemurafenibu při léčbě BRAF^{V600E}-pozitivní ECD, začínají se objevovat publikace o dalším BRAF inhibitoru, dabrafenibu. Zkušenosti u pacientů s melanomem potvrdily větší léčebný efekt bez zvýšené toxicity a lepší pronikání dabrafenibu do CNS ve srovnání s vemurafenibem (76). Ačkoliv v literatuře je hodně publikací prokazujících účinnost vemurafenibu při léčbě BRAF^{V600E}-pozitivní ECD, začínají se objevovat práce preferující dabrafenib v této indikaci (77).

Nejčastější nežádoucí účinky této léčby jsou kožní komplikace typu fotosenzitivity, keratosis pilaris, spinocelulární karcinom, kožní raš a eozinofilii a systémovými symptomy (DRESS).

Při použití MEK inhibitorů je často pozorováno akné (53%), nevolnost (27%) a/nebo rabdomyolýza (27%) (74).

Autoři z Kalifornie použili BRAF a MEK inhibitory k léčbě 10 pacientů s ECD. MEK inhibitor trametinib podali 5 pacientům, vemurafenib podali 4 pacientům, dabrafenib 2 pacientům a cobimetinib 2 pacientům. Jeden pacient dostal kombinaci vemurafenib a trametinib a jeden dabrafenib a cobimetinib. Zjistili, že u pacientů s ECD mají tyto léky velmi četné nežádoucí účinky, takže byly nutné redukce a medián podávané dávky se pohyboval na 25 % z dávky doporučené. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl kožní raš a bolesti kloubů. U dvou pacientů se vyvinula uveitida s nutností ukončit léčbu, u dalších se rozvinula renální insuficience, kardiální selhání a hypertenze. Autoři proto doporučují v případě ECD léčbu zahajovat nižšími dávkami, než jsou doporučované pro jiné diagnózy, a spekulují o navozených změnách farmakokinetiky touto nemocí, které zvyšují toxicitu léčby (78).

V případě, že se na BRAF a MEK inhibitory rozvinula intenzivní zánětlivá reakce, byla s úspěchem použita anakinra (79).

Z pohledu roku 2020 se jeví, že BRAF a MEK inhibitory nemají potenciál navodit kompletní a dlouhotrvající remisí. Julien Haroche proto v roce 2019 považoval BRAF a MEK inhibitory za léčbu druhé linie po selhání linie první (anakinra či interferon alfa či kladribin), nebo při intoleranci těchto léků. Pouze u život ohrožujících případů ECD při závažném poškození CNS považuje za vhodné podat v první linii BRAF a MEK inhibitory (2, 80), samozřejmě jen v případech prokázané mutace signální cesty BRAFV600E.

Sledování a délka léčby

Základní informaci o aktivitě nemoci přináší FDG-PET/CT vyšetření, proto se zpočátku doporučuje jeho provádění v 3–6měsíčních intervalech, chceme-li znát léčebnou odpověď a dle ní buď pokračovat, či změnit léčebný postup. Na našem pracovišti se tohoto doporučení držíme. Toto základní vyšetření se pak doplňuje zobrazením cíleným na nejvíce postižené orgány, ložiska v myokardu odhalí speciální MR vyšetření myokardu. FDG-PET/CT zobrazovací vyšetření je zcela zásadní, protože nemoc nemá žádný laboratorní marker aktivity, vyjma zvýšené hodnoty CRP, která se při úspěšné léčbě normalizuje. Vývoj fibrózy v oblasti retroperitonea a velkých cév dokumentuje klasické CT zobrazení (81–83). V námi popsaných třech případech bylo FDG-PET/CT zásadním vyšetřením vedoucím ke stanovení diagnózy, protože dle FDG-PET/CT byla provedena cílená biopsie, ale je použito také pro vyhodnocení léčebné odpovědi (84).

Závěr

Erdheimova-Chesterova nemoc je vzácná histiocytóza, jejímž podkladem jsou pěníte histiocyty akumulované do patologických ložisek kdekoliv v organismu. Lékaři by si na možnost této choroby měli vzpomenout u pacientů s bolestmi kostí a s laboratorními projevy zánětu. FDG-PET/CT vyšetření, ale i scintigrafie skeletu může toto podezření a vysokou jistotou potvrdit. K definitivní diagnóze je třeba histologie z nejméně FDG avidního kostního ložiska.

O existenci ECD by měli hlavně vědět neurologové, ortopedi či kožní lékaři, protože k nim přicházejí pacienti s příznaky této nemoci nejčastěji. Pokud tito lékaři správně nasměrují diagnostické kroky a podaří se jim získat reprezentativní vzorek pro histologické vyšetření, s překvapením zjistí, že podkladem nemoci je buňka z hemopoetické tkáně, a pošlou pacienta k hematologovi.

Hematologovi pak nezbyvá nic jiného, než v literatuře zjistit možnosti léčby této nemoci, a protože žádný z nových léků u nás není pro

ECD registrován a kvůli vzácnosti nemoci ani v budoucnu nebude, je nutné požádat revizní lékaře o schválení úhrady těchto léků. V době dostupnosti nových cílených léků typu vemurafenibu, dabrafenibu, trametinibu a cobimetinibu je nutno požadovat po patologických průkazech v textu popsáních mutací, aby byl podklad pro žádost plátců zdravotní péče o tyto léky na paragraf 16. Tento článek by mohl sloužit jako teoretické zdůvodnění zmíněné léčby.

Z našeho pohledu je kladribin zatím stále lékem první volby, který je u těchto pacientů bez poškození krvetvorné tkáně výborně tolerován, na rozdíl od jeho klasické indikace, kterou je vlasatobuněčná leukemie, tedy choroba s poškozenou kostní dřeví, kde se po jeho podání občas prohlubuje cytopenie. To se v případech podání kladribinu pacientům s histiocytárními chorobami, jako je Erdheimova-Chesterova jednotka nebo histiocytóza z Langerhansových buněk, neděje.

Text napsán v rámci institucionální podpory MOU

LITERATURA

- Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. *Lancet Oncol* 2017; 18(2): e113–e125.
- Papo M, Emile JF, Maciel TT et al. Erdheim-Chester Disease: a Concise Review. *Curr Rheumatol Rep* 2019; 21(12): 66. doi: 10.1007/s11926-019-0865-2.
- Jendro MC, Zeidler H, Rosenthal H et al. Improvement of Erdheim-Chester disease in two patients by sequential treatment with vinblastine and mycophenolate mofetil. *Clin Rheumatol* 2004; 23(1): 52–56.
- Broccoli A, Stefoni V, Faccioli L et al. Bilateral orbital Erdheim-Chester disease treated with 12 weekly administrations of VNCOP-B chemotherapy: a case report and a review of literature. *Rheumatol Int* 2012; 32(7): 2209–2213.
- Jeon IS, Lee SS, Lee MK. Chemotherapy and interferon-alpha treatment of Erdheim-Chester disease. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(4): 745–747.
- Bourke SC, Nicholson AG, Gibson GJ. Erdheim-Chester disease: pulmonary infiltration responding to cyclophosphamide and prednisolone. *Thorax* 2003; 58(11): 1004–1005.
- Yano S, Kobayashi K, Kato K et al. A case of Erdheim-Chester disease effectively treated by cyclophosphamide and prednisolone. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2007; 45(1): 43–48.
- Gaspar N, Boudou P, Haroche J et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for adult histiocytic disorders with central nervous system involvement. *Haematologica* 2006; 91(8): 1121–1125.
- Boissel N, Wechsler B, Leblond V. Treatment of refractory Erdheim-Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Intern Med* 2001; 135(9): 844–845.
- Cao XX, Niu N, Sun J et al. Efficacy of intermediate-dose cytarabine in central nervous system-relapsed wild-type BRAF Erdheim-Chester disease. *Ann Hematol* 2018; 97(1): 185–187.
- Wang JN, Qiu Y, Niu N et al. Successful treatment of central nervous system involved Erdheim-Chester disease by intermediate-dose cytarabine as first-line therapy. *Acta Oncol* 2019; 1–4. doi: 10.1080/0284186X.2019.1670355.
- Mascalchi M, Nencini P, Nistri M et al. Failure of radiation therapy for brain involvement in Erdheim-Chester disease. *J Neurooncol* 2002; 59(2): 169–172.
- Katsunori M, Yasushi N, Masahiro H. Radiotherapy for Erdheim-Chester disease. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 238–241.
- Chicas Sett R, Pons Llanas O, Celada Álvarez F. A case report of recurrent adult-onset xanthogranuloma: is the radiotherapy a treatment option? *Int Cancer Conf J* 2015; 5(2): 77–81.
- Blomstrand L, Thor A, Hagberg H. Erdheim-Chester disease presenting as periodontal disease: Experience of treatment with cladribine, interferon- α , local radiotherapy and anakinra. *Acta Oncol* 2016; 55(2): 248–250.
- Matsui K, Nagata Y, Hiraoka M. Radiotherapy for Erdheim-Chester disease. *Int J Clin Oncol* 2007; 12(3): 238–241.
- Miller R, Villá S, Kamer S et al. Palliative treatment of Erdheim-Chester disease with radiotherapy: a rare cancer network study. *Radiother Oncol* 2006; 80: 323–326.
- Sivak-Callcot J, Rootman J, Rasmussen S et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 602–608.
- Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine* 2001; 75: 157–169.
- Singh V, Prajeeth CK, Gudi V et al. 2-Chlorodeoxyadenosine (cladribine) induces apoptosis in human monocyte-derived dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2013; 173(2): 288–297.
- Goyal G, Ravindran A, Young JR et al. Mayo Clinic Histiocytosis Working Group. Clinicopathological features, treatment approaches, and outcomes in Rosai-Dorfman disease. *Haematologica*. 2019 Apr 19. pii: haematol.2019.219626. doi: 0.3324/haematol.2019.219626.
- Adam Z, Řehák Z, Koukalová R et al. PET-CT dokumentovaná kompletní 4letá remise Erdheimovy-Chesterovy nemoci po léčbě kladribinem. *Vnitřní lék* 2014; 60(5–6): 499–511.
- Azadeh N, Tazelaar HD, Gotway MB et al. Erdheim-Chester Disease treated successfully with cladribine. *Respir Med Case Rep* 2016; 18: 37–40.
- Myra C, Sloper L, Tighe PJ et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(6): 844–847.
- Perić P, Antić B, Knežević-Usaj S et al. Successful treatment with cladribine of Erdheim-Chester disease with orbital and central nervous system involvement developing after treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(1): 83–87.
- Rajendra B, Duncan A, Parslow R et al. Successful treatment of central nervous system juvenile xanthogranulomatosis with cladribine. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(3): 413–415.
- Sheidow TG, Nicolle DA, Heathcote JG. Erdheim-Chester disease: two cases of orbital involvement. *Eye (Lond)* 2000; 14(Pt 4): 606–612.
- Sutton L, Sutton S, Sutton M. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma with 2-chlorodeoxyadenosine. *Skinmed* 2013; 11(2): 121–123.
- Tamura S, Kawamoto K, Miyoshi H et al. Cladribine treatment for Erdheim-Chester disease involving the central nervous system and concomitant polycythemia vera: A case report. *J Clin Exp Hematop* 2018; 58(4): 161–165.
- Goyal G, Shah MV, Call TG et al. Clinical and Radiologic Responses to Cladribine for the Treatment of Erdheim-Chester Disease. *JAMA Oncol* 2017; 3(9): 1253–1256.
- Esmali B, Ahmadi A, Tang R et al. Interferon therapy for orbital infiltration secondary to Erdheim-Chester disease. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(6): 945–947.
- Braiteh F, Boxrud C, Esmali B et al. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon- α . *Blood* 2005; 106(9): 2992–2994.
- Suzuki HI, Hosoya N, Miyagawa K et al. Erdheim-Chester disease: multisystem involvement and management with interferon- α . *Leuk Res* 2010; 34(1): e21–e24.
- Haroche J, Amoura Z, Trad SG et al. Variability in the efficacy of interferon- α in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54(10): 3330–3336.
- Hervier B, Arnaud L, Charlotte F et al. Treatment of Erdheim-Chester Disease with long-term high-dose interferon- α . *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41(6): 1–7.
- Arnaud L, Hervier B, Neel A et al. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011; 117(10): 2778–2782.
- Diamond Elm, Dagna L, Hyman D et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014; 124(4): 483–492.
- Bulycheva EN, Baykov VV, Zarskii MI et al. Rare form of Erdheim-Chester disease presenting with isolated central skeletal lesions treated with a combination of alpha-interferon and zoledronic Acid. *Case Rep Hematol* 2015; 2015: 876752. doi: 10.1155/2015/876752.
- Suzuki HI, Hosoya N, Miyagawa K et al. Erdheim-Chester disease: multisystem involvement and management with interferon- α . *Leuk Res* 2010; 34(1): e21–e24.

40. Tezol O, Citak EC, Ayhan YS et al. Effective High-dose Interferon- α Therapy in a 13-Year-Old Girl With Erdheim-Chester Disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019. doi: 10.1097/MPH.0000000000001538.
41. Aouba A, Georgin-Laviolle S, Pagnoux C et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2010; 116(20): 4070–4076.
42. Podestà MA, Graziani G, Reggiani F et al. Improvement of Erdheim-Chester disease-related renal failure after treatment with anakinra. *Kidney Res Clin Pract* 2014; 33(3): 165–167.
43. Szturz P, Adam Z, Rehák Z et al. Xanthelasma palpebrarum responding to interleukin-1 blockade. *Intern Med J* 2014; 44(6): 617–618.
44. Darstein F, Kirschev S, Heckl S et al. Successful treatment of Erdheim-Chester disease with combination of interleukin-1-targeting drugs and high-dose glucocorticoids. *Intern Med J* 2014; 44(1): 90–92.
45. Courcou A, Vignot E, Chapurlat R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease by interleukin-1 receptor antagonist protein. *Joint Bone Spine* 2014; 81(2): 175–177.
46. Killu AM, Liang JJ, Jaffe AS. Erdheim-Chester disease with cardiac involvement successfully treated with anakinra. *Int J Cardiol* 2013; 167(5): e115–117.
47. Aubert O, Aouba A, Deshayes S et al. Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim-Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine* 2013; 80(2): 206–207.
48. Tran TA, Pariente D, Lecron JC et al. Treatment of pediatric Erdheim-Chester disease with interleukin-1-targeting drugs. *Arthritis Rheum* 2011; 63(12): 4031–4032.
49. Cohen-Aubart F, Maksud P, Saadoun D et al. Variability in the efficacy of the IL1 receptor antagonist anakinra for treating Erdheim-Chester disease. *Blood* 2016; 127(11): 1509–1512.
50. Goyal G, Shah MV, Call TG et al. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol*. 2018; 183: 520–524.
51. Franconieri F, Deshayes S, de Boysson H et al. Superior efficacy and similar safety of double dose anakinra in Erdheim-Chester disease after single dose treatment. *Oncotarget* 2018; 7(8): e1450712. doi: 10.1080/2162402X.2018.1450712.
52. Dagna L, Corti A, Langheim S et al. Tumor necrosis factor α as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol* 2012; 30(28): e286–e290.
53. Ferrero E, Belloni D, Corti A et al. TNF- α in Erdheim-Chester disease pericardial effusion promotes endothelial leakage in vitro and is neutralized by infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(1): 198–200.
54. Goyal G, Shah MV, Call TG et al. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol* 2018; 183(3): 520–524.
55. Cohen-Aubart F, Maksud P, Emile J-F et al. Efficacy of infliximab in the treatment of Erdheim-Chester disease. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1387–1390.
56. Jia X, Ning X, Bai Q et al. Combination of adalimumab with lower dose of methylprednisolone in Erdheim-Chester disease with systemic involvement. *Acta Oncol*. 2017; 56(5): 753–756.
57. Haroche J, Amoura Z, Charlotte F et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. *Blood* 2008; 111(11): 5413–5415.
58. Montella L, Insabato L, Palmieri G. Imatinib mesylate for cerebral Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2004; 351(10): 1034–1035.
59. Utikal J, Ugurel S, Kurzen H et al. Imatinib as a treatment option for systemic non-Langerhans cell histiocytoses. *Arch Dermatol* 2007; 143(6): 736–740.
60. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood* 2012; 120(13): 2700–2703.
61. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood* 2013; 121(9): 1495–1500.
62. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015; 373: 726–736.
63. Diamond EL, Durham BH, Haroche J et al. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. *Cancer Discov* 2016; 6: 154–165.
64. Emile J-F, Diamond EL, Hélias-Rodzewicz Z et al. Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014; 124: 3016–3019.
65. Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P et al. Marked efficacy of vemurafenib in suprasellar Erdheim-Chester disease. *Neurology* 2014; 83(14): 1294–1296.
66. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature* 2019; 567: 521–524.
67. Euskirchen P, Haroche J, Emile JF et al. Complete remission of critical neurohistiocytosis by vemurafenib. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(2): e78.
68. Franconieri F, Martin-Silva N, de Boysson H et al. A. Superior efficacy and tolerance of reduced doses of vemurafenib plus anakinra in Erdheim-Chester disease: Towards the paradigm of combined targeting and immune therapies. *Acta Oncol Acta Oncol*. 2016; 55(7): 930–930.
69. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-mutated Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2015; 33(5): 411–4118.
70. Schirmer JH, Thorns C, Moosig F et al. Treatment failure by canakinumab in a patient with progressive multisystemic Erdheim-Chester disease refractory to anakinra: successful use of vemurafenib. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(10): 1932–1934.
71. Tzoulis C, Schwarzlmüller T, Gjerde IO et al. Excellent response of intramedullary Erdheim-Chester disease to vemurafenib: a case report. *BMC Res Notes* 2015; 8: 171.
72. Oneal PA, Kwitkowski V, Luo L et al. FDA Approval Summary: Vemurafenib for the Treatment of Patients with Erdheim-Chester Disease with the BRAFV600 Mutation. *Oncologist*. 2018; 23(12): 1520–1524.
73. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC et al. Vemurafenib for BRAF V600-mutant Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. *JAMA Oncol*. 2018; 4: 384–388.
74. Cohen Aubart F, Emile J-F, Carrat F et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood* 2017; 130: 1377–1380.
75. Bhatia A, Hatzoglou V, Ulaner G et al. Neurologic and oncologic features of Erdheim-Chester disease: a 30-patient series. *Neuro Oncol* 2020 Jan 17. pii: noaa008. doi: 10.1093/neuonc/noaa008.
76. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(13): 1389–1398.
77. Al Bayati A, Plate T, Al Bayati M et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment for Erdheim-Chester Disease With Brain Stem Involvement. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2018; 2(3): 303–308.
78. Sanders IM, Goodman A, Kurzrock R. Real world toxicity experience with BRAF/MEK inhibitors in patients with Erdheim-Chester disease. *The Oncologist* 2019; 24: 1–5.
79. Campochiaro C, Cavalli G, Farina N et al. Efficacy and improved tolerability of combination therapy with interleukin-1 blockade and MAPK pathway inhibitors for the treatment of Erdheim-Chester disease. *Ann Rheum Dis*. 2019 Dec 9. pii: annrheumdis-2019-216610. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216610
80. Fernández-Eulate G, Muñoz-Lopetegui A, Ruiz I et al. Vemurafenib as first-line therapy in BRAF-V600E-mutant Erdheim-Chester disease with CNS involvement. *BMJ Case Rep* 2019; 12(11). pii: e228280. doi: 10.1136/bcr-2018-228280.
81. Van Keerberghen CA, Harrouk A, Leone L. A new role for fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography in Erdheim-Chester disease. *World J Nucl Med*. 2019; 18(2): 201–203.
82. Akin EA, Osman M, Ellenbogen AL. FDG PET/CT Findings of Erdheim-Chester Disease: Radiologic Response to a Novel Treatment Regimen. *Clin Nucl Med*. 2018; 43(5): 337–340.
83. Young JR, Johnson GB, Murphy RC et al. (18)F-FDG PET/CT in Erdheim-Chester Disease: Imaging Findings and Potential BRAF Mutation Biomarker. *J Nucl Med*. 2018; 59(5): 774–779.
84. Rehák Z, Koukalová R, Vašina J et al. 18F-FDG PET/CT obraz Erdheimovy-Chesterovy nemoci – přehled českých pacientů. *Nukl. Med*. 20; 7: 50–56.

Rivaroxaban v léčbě a prevenci recidivy žilního tromboembolismu u dětí

Eliška Boženková, Miroslav Souček

II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Žilní tromboembolická nemoc se v pediatrické populaci vyskytuje zřídka, nicméně v posledních letech její incidence stoupá. Standardem v léčbě tohoto onemocnění u dětí jsou nyní nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny a warfarin, případně fondaparinux. Nově byla pro pediatrickou populaci schválena i léčba rivaroxabanem, který řadíme do skupiny přímých orálních antikoagulancií. Dle recentní studie použití rivaroxabanu v porovnání se standardní léčbou tromboembolické nemoci u dětských pacientů nepředstavuje vyšší riziko krvácení, naopak byla při jeho použití popsána častější úplná regrese trombu a méně časté symptomatické recidivy onemocnění. Využití přímých orálních antikoagulancií vzhledem k jejich perorálnímu podání a absenci nutnosti pravidelné laboratorní monitorace představuje obzvláště pro dětské pacienty možnost značně komfortnější varianty léčby.

Klíčová slova: děti, DOAK, rivaroxaban, tromboembolická nemoc, žilní tromboembolismus.

Rivaroxaban for the treatment and prevention of recurrence of venous thromboembolism in children

Venous thromboembolism in children is rare, but the incidence has increased sharply during the last years. The standard of care for treating this disease consists of warfarin, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins and fondaparinux. Lately, the usage of rivaroxaban (direct oral anticoagulant) was officially approved. According to a recent study, treatment with rivaroxaban resulted in a similarly low recurrence risk and reduced thrombotic burden without increased risk of bleeding. The usage of direct oral anticoagulants could overcome the limitation of currently used care (mainly the necessity of regular laboratory monitoring and parenteral application) while providing similar efficacy and safety to treat venous thromboembolism in children.

Key words: children, DOAC, rivaroxaban, thromboembolic disease, venous thromboembolism.

Úvod

Epidemiologie a etiologie TEN v dětské populaci

Tromboembolická nemoc (TEN), zahrnující hlubokou žilní trombózu a plicní embolii, představuje závažné onemocnění asociované s vysokou mortalitou. Výskyt TEN u dětí je oproti dospělé populaci vzácný, avšak incidence tohoto onemocnění se u dětských pacientů v posledních letech zvýšila. Nárůst počtu případů souvisí zejména s rozvojem péče o děti a dospívající hospitalizované v kritickém stavu i o ty s chronickými onemocněními, protože právě tito pacienti jsou v rámci pediatrické populace nejohroženější skupinou z hlediska rozvoje TEN (1). V rozvinutých zemích se TEN ročně vyskytne u 7–50 ze 100 000 dětí (2). Není k dispozici dostatečné množství dat týkající se recidivy TEN u dětí, ale

dle dostupné literatury se pravděpodobně riziko pohybuje okolo 7,5 %, riziko úmrtí, jehož hlavní příčinou je TEN, je pak 1,5–2,2 % (3, 4).

Rizikové faktory TEN můžeme obecně rozdělit na vrozené a získané. Mezi ty vrozené řadíme např. Leidenskou mutaci způsobenou rezistencí faktoru V k aktivovanému proteinu C nebo deficienci přirozených proteázových inhibitorů (proteiny C a S, antitrombin III), tyto samy o sobě ale nebývají obvykle příčinou TEN. Nutná bývá zpravidla koincidence některého získaného faktoru, které jsou mnohem běžnější. Tou vůbec nejčastější příčinou je zavedený centrální žilní katétr (CVK) – předpokládá se, že až 75 % případů TEN souvisí právě se zavedeným CVK (5). Mezi další získané faktory patří polytraumata a operační výkony, závažné infekce, onkologická onemocnění, nefrotický syndrom a systémová autoimunitní onemocnění nebo užívání hormonální antikoncepce u dospívajících dívek (4, 6, 7).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Eliška Boženková, eliska.bozenkova@fnusa.cz
II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(3): 165–168
Článek přijat redakcí: 14. 4. 2021
Článek přijat po recenzích: 3. 5. 2021

Diagnostika TEN v pediatrii

Klinické příznaky žilního tromboembolismu jsou dány městnáním v orgánech a částech těla, ze kterých by měla postižená žíla odvádět krev. V případě trombózy končetin se tedy jedná zejména o její otok a bolestivost, v případě plicní embolie o dušnost a bolest na hrudi. Žilní trombóza související s CVK se může projevit i opakovanou neprůchodností daného katétru, sepsí nebo zvýrazněním kolaterálních žil.

Stejně jako u dospělé populace jsou základním kamenem diagnostiky zobrazovací metody, tedy barevná duplexní sonografie v případě hluboké žilní trombózy a v případě plicní embolie nejčastěji CT angiografie plicnice.

Z laboratorních vyšetření má informační hodnotu krevní obraz a koagulační parametry. Význam stanovení hladiny D-dimerů, která má u dospělých osob vysokou prediktivní negativní hodnotu, není v dětské populaci jasně stanoven. Obecně je interpretace koagulačních parametrů u dětí problematická vzhledem k tomu, že se tyto systémy u nich ještě stále vyvíjí (7).

Léčba a komplikace TEN u dětí

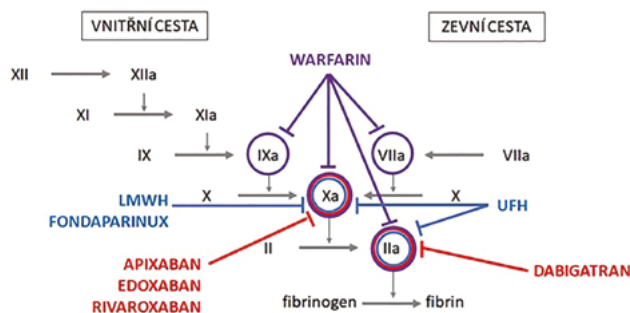
V léčbě TEN u dětí máme v dnešní době na výběr z několika možností – observace, antikoagulace, trombolýzy a chirurgického řešení. Většina dětí je léčena antikoagulační léčbou, nejčastěji nízkomolekulárními heparíny (LMWH) (7). Mezi další užívaná antikoagulantia patří nefrakcionovaný heparin (UFH), warfarin a fondaparinux. Pro tato standardně využívaná léčiva ale neexistují adekvátní randomizované klinické studie, a proto jsou současná doporučení převážně založena na extrapolaci dat dostupných ze studií týkajících se léčby TEN u dospělé populace (4, 8, 9). Recentně byly nově schváleny pro využití u pediatrických pacientů i rivaroxaban a dabigatran-etexilát jako zástupci přímých orálních antikoagulantů (DOAK) (Schéma 1, Tab. 1). Dle aktuálních doporučení by měla léčba akutní TEN u novorozenců probíhat 6 týdnů až 3 měsíce, u ostatních dětí 3–6 měsíců (7).

Úspěšnou léčbou akutní epizody TEN zároveň předcházíme i dlouhodobějším komplikacím, mezi které patří recidiva TEN, která se může projevit i fatální plicní embolií, a posttrombotický syndrom. Ten je způsoben chronickou okluzí v hlubokém žilním systému, která vede k přesunu většího množství krve do superficiálních žil, což může mít za následek otoky, bolestivost i kožní defekty (7).

Tab. 1. Srovnání vybraných antikoagulantů (7, 10)

	UFH	LMWH	fondaparinux	warfarin	rivaroxaban
mechanismus účinku	blokáce aktivity trombinu a faktoru Xa	blokáce aktivity faktoru Xa	blokáce aktivity faktoru Xa	blokáce vitamin K reduktázy	inhibice faktoru Xa
podání	i.v. kontinuálně	s.c. 1–2x denně	s.c. 1x denně	p.o. 1x denně	p.o. 1–3x denně
monitorace	aPTT, eventuálně antiXa kalibrováný pro heparin	antiXa	antiXa kalibrováný pro fondaparinux	INR	anti-Xa kalibrováný pro rivaroxaban
nutnost monitorace	ano	ano	ne	ano	ne
antidotum	protamin-sulfát	protamin-sulfát omezeně	-	vitamin K	andexanet alfa
další	interindividuální rozdíly farmakokinetiky, nutná dostatečná hladina antitrombinu III, riziko heparinem indukované trombocytopenie	nutná dostatečná hladina antitrombinu III		interindividuální rozdíly farmakokinetiky, velký interakční potenciál s léčivy i potravinami, léčba musí být zahájena LMWH/UFH, teratogen	

Schéma 1. Cíle působení antikoagulantů v koagulační kaskádě



DOAK

Přímá orální antikoagulantia jsou nejnovější skupinou antikoagulantů, jejichž mechanismus účinku spočívá v přímé inhibici určitého koagulačního faktoru. Patří sem apixaban, edoxaban a rivaroxaban jako inhibitory aktivovaného faktoru X a dabigatran-etexilát, který inhibuje trombin (aktivovaný faktor II). Jejich výhodou je zejména v perorální formě podání a fixním dávkování bez nutnosti laboratorní monitorace (11, 12).

Rivaroxaban

Recentně byly zveřejněny výsledky studie EINSTEIN JUNIOR, která zkoumala možnost použití rivaroxabanu v léčbě TEN u pacientů v dětském věku a srovnávala jej se skupinou nyní standardně používaných léčiv – s antagonisty vitaminu K (VKA), UFH, LMWH a fondaparinuxem. Primárním cílem studie bylo zjištění efektivity (prezentované rizikem recidivy symptomatické TEN) a bezpečnosti léčby (hodnocené podle výskytu krvácení jako hlavního nežádoucího účinku). Do studie bylo zahrnuto 500 dětí a podávaná gramáž rivaroxabanu závisela na hmotnosti dítěte.

Dle publikovaných závěrů byla rekurence symptomatické TEN při léčbě rivaroxabanem 1 %, zatímco při standardní léčbě 3 % (hazard ratio (HR) 0,40, 95% CI 0,11–1,41). Při kontrolním ultrazvukovém vyšetření na konci standardní doby léčby (stanovené na 3 měsíce, respektive 1 měsíc u pacientů do 2 let věku s CVK asociovanou TEN) nebyl u pacientů léčených rivaroxabanem ve 38 % již detekován žádný reziduální trombus a u 39 % byla zjištěna parciální regrese trombu, zatímco ve skupině léčené VKA, některým z heparinů nebo fondaparinuxem se jednalo o 26 %, resp. 46 %.

INDIKOVÁNO PRO ICHS NEBO SYMPTOMATICKÉ PAD

Xarelto®

2,5 mg 2x denně + ASA 100 mg 1x denně^{1,f}

↓ **26 %**
RRR
v porovnání se samotnou ASA

↓ **23 %**
RRR
v porovnání se samotnou ASA*

HRAZENO OD 1. 11. 2019
PRO PACIENTY S ICHS

Významné snížení rizika úmrtí z KV příčin, IM nebo CMP^b u pacientů s chronickou ICHS¹

Významné snížení rizika mortality^c u pacientů s chronickou ICHS¹

V celkové populaci studie COMPASS (Xarelto® + ASA vs. ASA samotná) bylo pozorováno významné snížení rizika úmrtí z KV příčin, IM nebo CMP (24 % RRR^d) a rizika mortality za všech příčin (18 % RRR^e).²

Zkrácené informace o léčivém přípravku ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychle získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC. **Název přípravku:** Xarelto 2,5 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg. **Indikace:** Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci aterosklerotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů. Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci aterosklerotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD). **Dávkování a způsob podání:** AKS: Doporučená dávka je 2,5 mg dvakrát denně. Pacienti by měli rovněž užívat denní dávku 75 - 100 mg ASA nebo denní dávku 75 - 100 mg ASA současně s denní dávkou 75 mg klopidogrelu nebo se standardní denní dávkou tiklopidinu. Léčba by měla být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena zvažením rizika ischemické příhody oproti riziku krvácení. Rozhodnutí o prodloužení léčby nad 12 měsíců by mělo být provedeno individuálně u každého jednotlivého pacienta, protože zkušenosti s léčbou trvající déle než 24 měsíců jsou omezené. Léčbu přípravkem Xarelto je třeba zahájit co nejdříve po stabilizaci AKS (včetně revascularizačních zákroků); **nejdříve za 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by normálně byla ukončena parenterální antikoagulační léčba.** ICHS/PAD: Pacienti užívající Xarelto 2,5 mg dvakrát denně mají také užívat denní dávku 75 - 100 mg ASA. Doba trvání léčby má být stanovena pro každého jednotlivého pacienta na základě pravidelných hodnocení a má být zvaženo riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení. U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou duální protidestičkové léčby má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v závislosti na typu příhody nebo výkonu a protidestičkovém režimu. Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA plus klopidogrel/tiklopidin byla hodnocena pouze u pacientů s nedávným AKS. Duální protidestičková léčba nebyla hodnocena v kombinaci s přípravkem Xarelto 2,5 mg dvakrát denně u pacientů s ICHS/PAD. Pokud dojde k vymechnání dávky, měl by pacient pokračovat užitím příští pravidelné dávky dle doporučeného dávkovacího schématu. Dávka se nedvojnásobuje, aby se nahradila vymechnaná dávka. Dávka se neupravuje s ohledem na věk, hmotnost a pohlaví. Podávání přípravku Xarelto 2,5 mg tablety **dětem do 18 let se nedoporučuje. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně.** Informace o převodech z antagonistů vitamínu K a parenterálních antikoagulačních na Xarelto a naopak – viz plné znění SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Klinicky významné aktivní krvácení. Léze nebo stavy s významným rizikem závažného krvácení jako např.: současné nebo nedávno prodělané ulcerace GIT, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku. Souběžná léčba jiným antikoagulačním přípravkem se nedoporučuje (výjimky – viz plné znění SPC). Souběžná léčba AKS protidestičkovou léčbou u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody a/nebo tranzitního ischemického ataku (TIA). Souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s předchozím hemoragickým nebo lakunárním typem cévní mozkové příhody nebo souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s jakoukoli cévní mozkovou příhodou během minulého měsíce. Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotiků stupně Child-Pugh B a C. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů s AKS byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena v kombinaci s protidestičkovými látkami: ASA v monoterapii nebo ASA plus klopidogrel/tiklopidin. Léčba v kombinaci s jinými protidestičkovými látkami, např. prasugrelem nebo tikagrelmem, nebyla studována a nedoporučuje se. U pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS/PAD byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena pouze v kombinaci s ASA. Pacienti, kteří při léčbě trpí závratěmi či prodělali synkopu, by neměli řídit a obsluhovat stroje. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto je třeba přerušit. **Častěji bylo pozorováno slizniční krvácení** a anémie. Doporučuje se sledování a event. vyšetření hemoglobinu/hematokritu, zvláště u rizikových skupin pacientů. Se zvyšujícím se věkem se může zvyšovat riziko krvácení. Ledvinová nedostatečnost: Xarelto je u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) 15 – 29 ml/min nutno používat s opatrností, použití se nedoporučuje u pacientů s CrCl nižší než 15 ml/min. U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (CrCl 30 – 49 ml/min) užívajících současně léky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu musí být přípravek Xarelto používán s opatrností. Podávání s opatrností při současném podávání přípravků ovlivňujících krevní srážlivost - detaily viz SPC. U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit profylaktickou léčbu. Pacienti léčení přípravkem Xarelto a ASA nebo kombinací Xarelto a ASA plus klopidogrel/tiklopidin by měli užívat souběžnou léčbu NSAID pouze tehdy, jestliže výhody převáží riziko krvácení. Jiné rizikové faktory krvácení: rivaroxaban je nutno používat s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například v těchto situacích: krvácivé poruchy, léčbu neupravená těžká arteriální hypertenze, gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím, cévní retinopatie, bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze. **Přípravek musí být používán s opatrností u pacientů s AKS a ICHS/PAD ve věku > 75 let,** pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, dále u pacientů s nižší tělesnou hmotností (< 60 kg), pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, dále u pacientů s ICHS se závažným symptomatickým srdečním selháním. Pacienti s chlopenními náhradami: Léčba přípravkem Xarelto se u těchto pacientů nedoporučuje. Rivaroxaban by se neměl používat k tromboprofylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Použití není doporučeno u pacientů s trombozou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Detaily viz SPC. Spinalní/epidurální anestezie nebo punkce: S použitím v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti. Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 2,5 mg vysazen minimálně 12 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékařem. Pokud má pacient podstoupit elektivní operaci a antiagregační účinek není žádoucí, je třeba inhibitory agregace krevních destiček vysadit podle pokynů výrobce k předepisování přípravku. Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení oproti neodkladnosti zákroku. Léčba má být znovu zahájena co nejdříve, pokud to situace umožní a je nastolena hemostáza. Hladiny rivaroxabanu **měřené kalibrovanou kvantitativní analýzou anti-faktoru Xa** mohou být užitečné ve výjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanu **může pomoci při klinických rozhodnutích.** Pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. V případě krvácení lze zvážit podávání buď specifické reverzní látky inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa) nebo specifické prokoagulační reverzní látky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován během těhotenství a kojení. Účinky na fertilitu nejsou známy. **Interakce:** Současné podání se silnými inhibitory CYP3A4 a současně P-gp (např. azolová antimykotika a inhibitory proteázy HIV) se nedoporučuje. Je potřeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP 3A4 (např. rifampicin) pokud není pacient pozorně sledován kvůli známám a příznakům trombozy. Interakce s klaritromycinem, erythromycinem a flukonazolem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů. Dronedaron by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům. Opatrnost je nutná při podání jiných přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. SSRI/SNRI: Při současném užívání je možné zvýšené riziko krvácení. **Nežádoucí účinky:** Časté: anémie, závrate, bolest hlavy, oční krvácení vč. spojivkového, hypotenze, hematom, epistaxe, hemoptýza, gingivální krvácení, krvácení z GIT, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea, zácpa, průjem, zvýšená transamináza, pruritus, vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení, bolest v končetinách, urogenitální krvácení, porucha funkce ledvin, horečka, periferní edém, pokles celkové síly a energie, pooperační krvácení, kontuze, sekrece z ran. **Méně časté:** trombocytóza, trombocytopenie, alergické reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém, mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa, tachykardie, sucho v ústech, porucha jater, zvýšení hladiny bilirubinu, ALP, GGt, kopřivka, hemartróza, pocit indispozice, zvýšení hladiny LDH, lipázy, amylázy. **Vzácné:** žloutenka, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu, cholestáza, hepatitida, krvácení do svalů, lokalizovaný edém, cévní pseudoaneurysma. **Velmi vzácné:** anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, SJS/TEN, DRESS syndrom. **Není známo:** kompartment syndrom sekundárně po krvácení, renální selhání/akutní renální selhání sekundárně po krvácení. **Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047. **Datum poslední revize textu:** 21. ledna 2021. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.** Souhm údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika. MA-M_RIV-CZ-0006-1 02/2021



Reference: Souhm údajů o přípravku Xarelto 2,5 mg potahované tablety. 1. Connolly S.J., Ezekowitz J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 2. Ezekowitz J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377(14):1319-30. ^a Sekundární ukazatel u populace s ICHS. ^b (HR: 0,74; 95% CI, 0,65-0,86; p<0,0001). ^c (HR: 0,77; 95% CI, 0,65-0,90; p=0,012). ^d (HR: 0,76; 95% CI, 0,66-0,86; p<0,001). ^e (HR: 0,82; 95% CI, 0,71-0,96; p=0,01). ^f 75-100 mg riziko závažného krvácení (dle modifikované ISTH definice) v celkové populaci ve studii COMPASS (Xarelto® + ASA vs. ASA samotná): 3,9% vs. 2,5% (HR: 1,70; 95% CI, 1,40-2,05; p<0,001); ASA, kyselina acetylsalicylová; ICHS, ischemická choroba srdeční; PAD, symptomatické onemocnění periferních tepen; RRR relativní snížení rizika; RRR = 1 - HR (výpočet společnosti Bayer); HR, poměr rizik; CI, konfidenční interval; KV, kardiovaskulární; IM, infarkt myokardu; CMP, cévní mozková příhoda
PP-XAR-CZ-0452-1 02/2021

Xarelto®
rivaroxaban

Tab. 2. Výsledky studie *EINSTEN JUNIOR* (9)

	rivaroxaban	standardně používaná léčiva
regrese trombu – plná rekanalizace	38 %	26 %
regrese trombu – částečná rekanalizace	39 %	46 %
recidiva TEN	1 %	3 %
výskyt krvácení	3 %	2 %

U pacientů, jimž byl podáván rivaroxaban, byly o něco častěji popsány krvácivé příhody jako nežádoucí účinek léčby – u 3 % dětí oproti 2 % u pacientů, kteří byli léčeni nyní standardně podávanými léčivy (HR 1,58, 95% CI 0,51–6,27). V naprosté většině případů se jednalo o nezávažné případy krvácení – ve skupině léčené rivaroxabanem se závažné krvácení nevyskytlo vůbec, ve skupině léčené standardně byly případy dva. V souvislosti s antikoagulační léčbou se ve sledované skupině nevyskytlo žádné úmrtí (Tab. 2).

Účinnost a bezpečnost rivaroxabanu je dle publikovaných dat ve srovnání s hepariny, VKA a fondaparinuxem u dětské populace podobná jako u dospělých pacientů (9, 12).

Nově je již v léčbě TEN a prevenci recidivující TEN u pediatrických pacientů (od narození do 18 let věku) rivaroxaban (Xarelto®) oficiálně schválen. Je možné jej podat po minimálně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby, protože pouze takovéto schéma bylo ve studii ověřeno. Tímto se liší od terapeutického postupu u dospělých, kde je možné léčbu rivaroxabanem přímo zahájit. Rivaroxaban se u dětí podává jednou, dvakrát nebo třikrát denně, přičemž volba dávkovacího režimu je spolu s gramáží zvolena podle hmotnosti pacienta. Dostupný je ve dvou lékových formách, a to v tabletách a jako perorální suspenze. Použití adnexanetu alfa v případě nutnosti rychlé antagonizace antikoagulačního účinku rivaroxabanu nebylo u dětské populace ověřeno.

Mezi hlavní kontraindikace jeho podání patří alterace funkce jater a klinicky významné aktivní krvácení a stavy, při nichž s vysokým rizikem hrozí. U studované dětské populace se jako časté nežádoucí účinky vyskytly epistaxe, horečka, bolest hlavy, zvracení a menorrhagie (12).

Diskuze

S dabigatranem-etexilátem (Pradaxa®) byla nedávno ukončena podobná studie týkající se léčby TEN u dětí jako s rivaroxabanem,

ale vzhledem k rozdílným souborům pacientů a ne přesně shodujícím se cílům obou studií je nelze mezi sebou přímo porovnat. I u dabigatranu byla popsána nižší míra rizika recidivy TEN, výraznější regrese trombu a srovnatelné riziko nežádoucího krvácení oproti skupině pacientů léčených nyní standardně využívanými léčivy (hepariny, VKA nebo fondaparinuxem). Dle závěrů studie DIVERSITY je účinnost a bezpečnost dabigatranu také srovnatelná se standardní léčbou TEN u dětí a k použití v této indikaci je rovněž nově schválen (11, 13).

Klinické studie s dalšími zástupci DOAK, tj. s edoxabanem (Lixiana®) a apixabanem (Eliquis®), aktuálně probíhají (14, 15).

Vzhledem k problematickému náboru nemocných do studií týkajících se TEN pro její nízkou incidenci v pediatrické populaci a zároveň s ohledem na nedostatek dat týkajících se využití ostatních antikoagulačních léčiv, včetně těch nyní standardně používaných, je potřebné se této problematice dále věnovat a dosud získaná data ověřit v dalších studiích.

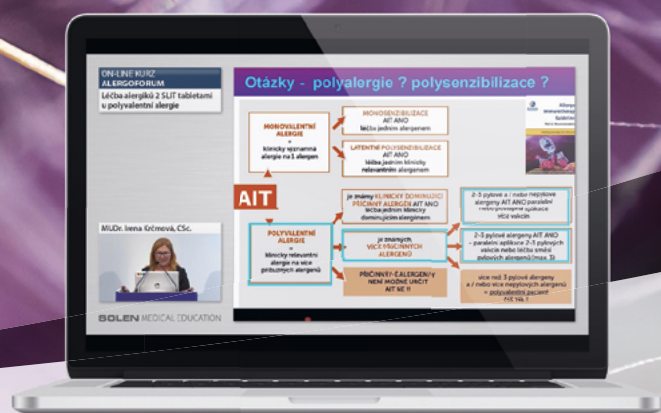
Závěr

Nová možnost využití rivaroxabanu (Xarelto®) v léčbě TEN v pediatrické populaci s sebou přináší několik výhod oproti dosud standardně využívaným léčivům a s tím i naději na lepší kvalitu života dětských pacientů. Výhodné je zejména orální podání DOAK bez nutnosti pravidelné laboratorní monitorace a jejich nízký interakční potenciál. Ze závěrů recentní studie navíc nevyplyvá z využití rivaroxabanu v léčbě TEN u dětí žádná nevýhoda oproti dosud standardně používané léčbě – výskyt krvácení jako nežádoucího účinku byl v obou skupinách srovnatelný. Naopak v jeho prospěch hovoří výraznější regrese trombu dle zobrazovacích metod po ukončení standardní doby léčby a nižší riziko recidivy TEN.

LITERATURA

- Raffini L, Huang YS, Witmer C et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009; 124(4): 1001–1008.
- Mahajerin A, Croteau SE. Epidemiology and Risk Assessment of Pediatric Venous Thromboembolism. *Front Pediatr* 2017; 10(5): 68.
- Victoria T, Mong A, Altes T et al. Evaluation of pulmonary embolism in a pediatric population with high clinical suspicion. *Pediatr Radiol* 2009; 39(1): 35–41.
- Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): 737S–801S.
- Sandoval JA, Sheehan MP, Stonerock CE et al. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. *J Vasc Surg* 2008; 47(4): 837–843.
- Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012(1): 439–443.
- Raffini J, Scott JP. Thrombotic Disorders in Children. In: Kliegman RM, Geme JS. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Elsevier: Philadelphia 2019: 2603–2067. ISBN: 978-0-323-52950-1
- Macartney CA, Chan AK. Thrombosis in children. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37(7): 763–771.
- Male C, Lensing AWA, Palumbo JS et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020; 7(1): 18–27.
- Hluší A, Slavík L, Palová M et al. Nová orální antikoagulační – pohled hematologa. *Interní Med*. 2015; 17(4): 200–203.
- SPC – Souhrn údajů o přípravku. SÚKL. [cit. 2021–03–26]. Dostupné z WWW: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_cs.pdf
- SPC – Souhrn údajů o přípravku. SÚKL. [cit. 2021–03–26]. Dostupné z WWW: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_cs.pdf
- Halton J, Brandao LR, Luciani M et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2021; 8(1): 22–33.
- Van Ommen CH, Albigetti M, Chan AK et al. The Edoxaban Hokusai VTE PEDIATRICS Study: An open-label, multicenter, randomized study of edoxaban for pediatric venous thromboembolic disease. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4(5): 886–892.
- Apixaban for the acute treatment of venous thromboembolism in children. Pfizer. [cit. 2021–03–26]. Dostupné z WWW: <https://www.pfizer.com/science/find-a-trial/nct02464969>

On-line kurz Alergoforum



PŘEDNÁŠKY

- **Cesta sublinguální formy terapie v české imunoterapii**
MUDr. Ester Seberová
- **Léčba alergiků 2 SLIT tabletami u polyvalentní alergie**
MUDr. Irena Krčmová, CSc.
- **Homologie a sezona pylové alergie na stromy**
MUDr. Martin Hospodka
- **První SLIT tableta k léčbě alergie na pylu jarních stromů**
doc. MUDr. Jaromír Bystron, CSc.
- **Přehlížená ambrozie?**
doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.
- **Zaznělo na XXXVII. sjezdu českých a slovenských alergologů a klinických imunologů –
Nový horizont v léčbě stromové alergie na dosah**

ODBORNÝ GARANT: MUDr. Irena Krčmová, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové

TERMÍN

březen 2021 až
únor 2022

dostupný na
online.solen.cz →



POČET KREDITŮ 3

Kurz je ohodnocen kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK Č. 16.

Registrace je ZDARMA

Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

Postavení moxonidinu v léčbě hypertenze

Jan Vachek

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze
Interní oddělení Klatovské nemocnice a. s.

Moxonidin je perorální antihypertenzivum ze skupiny sympatolytik II. generace. U pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí snižuje moxonidin krevní tlak (TK) stejně efektivně jako většina antihypertenziv první volby, pokud je použit v indikovaných případech v monoterapii, a je také účinnou doplňkovou léčbou v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Zlepšuje metabolický profil u pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus nebo zhoršenou glukózovou tolerancí, je velmi dobře snášen, má nízký potenciál pro lékové interakce a je podáván v jedné denní dávce. Moxonidin je dobrou volbou především v léčbě pacientů s těžšími formami hypertenze, zejména jako doplňková léčba u pacientů s metabolickým syndromem a nemocných s výraznější psychickou tenzí.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, sympatický nervový systém, sympatolytika, moxonidin, metabolický syndrom.

The use of moxonidine in the treatment of arterial hypertension

Moxonidine is an oral antihypertensive drug from the group of 2nd generation sympatholytics. In patients with mild to moderate hypertension, moxonidine lowers blood pressure (BP) as effectively as most first-line antihypertensives when used as monotherapy – if appropriate, and is also an effective adjunctive therapy in combination with other antihypertensives. It improves metabolic profile in patients with hypertension and diabetes mellitus or impaired glucose tolerance, is very well tolerated, has a low potential for drug interactions and is administered in a single daily dose. Thus, moxonidine is a good choice especially in the treatment of patients with more severe forms of hypertension, especially as adjunctive therapy in patients with metabolic syndrome or with mental stress.

Key words: arterial hypertension, sympathetic nervous system, sympatholytics, moxonidine, metabolic syndrome.

Úvod

Arteriální hypertenze představuje nejčastější onemocnění kardiovaskulárního ústrojí. Jde o rizikový faktor řady kardiovaskulárních komplikací – ischemické choroby srdeční (IČS), cévních mozkových příhod (ischemických i hemoragických), fibrilace síní, chronického srdečního selhání a dalších. V České republice je hypertenze přítomna až u 40 % osob ve věku 25–64 let, řada nemocných však není diagnostikována a cílových hodnot krevního tlaku dosahuje jen necelá třetina léčených hypertoniků (1, 2). V celosvětovém měřítku představuje arteriální hypertenze hlavní příčinu úmrtí (10,4 milionu úmrtí ročně). V roce 2010 trpělo hypertenzí odhadem 1,39 miliardy osob (3).

Předpokladem dosažení cílových hodnot TK je efektivní terapie hypertenze. Asi 70 % hypertoniků vyžaduje kombinační léčbu hypertenze, nejpozději jako třetí léčivo by mělo být přidáno diuretikum (2).

V současnosti je patrný příklon k metabolicky výhodným či alespoň neutrálním léčivům, mezi něž řadíme blokátory systému renin-angiotenzin, blokátory vápníkových kanálů, indapamid a také sympatolytika II. generace. Na moderní antihypertenziva jsou kladeny v současnosti i další požadavky – dobrá tolerance, jednoduché dávkování – ideálně 1x denně – a možnost kombinace s ostatními skupinami antihypertenziv.

Arteriální hypertenze a metabolický syndrom

Je dlouho známo, že arteriální hypertenze je často asociována s různými antropometrickými a metabolickými abnormalitami, jako je abdominální obezita, hypertriglyceridemie, snížení HDL cholesterolu, porucha glukózové tolerance, rezistence vůči inzulinu a hyperurikemie. Tato konstelace je dnes chápána jako samostatná entita (metabolický syndrom) (4). Jeho výskyt se v celosvětovém měřítku zvyšuje souběžně

s nárůstem nadváhy a obezity a dosahuje až epidemických rozměrů. Existují četné důkazy, že metabolický syndrom je spojen se zvýšeným rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality. Lze předpokládat, že zvýšené kardiovaskulární riziko spojené s metabolickým rizikem u hypertenzních pacientů může být do značné míry zprostředkováno zvýšenou prevalencí preklinických kardiovaskulárních a renálních změn, jako je hypertrofie levé komory, ateroskleróza magistrálních tepen zásobujících mozek, snížení elasticity aorty, hypertenzní retinopatie a mikroalbuminurie. Hypertenzní s metabolickým syndromem vykazují častěji než pacienti bez metabolického syndromu tyto časné známky orgánového poškození, z nichž většina je považována za významný nezávislý prediktor kardiovaskulárních příhod (5).

Sympatický nervový systém představuje jednu ze dvou komponent autonomního nervového systému. Obě tyto komponenty se účastní regulace krevního tlaku. Zvýšení aktivity sympatiku může být způsobeno např. stresem, nikotínismem, sedavým způsobem života, obezitou a také řadou dalších onemocnění (např. renální selhání). Vystupňovaná aktivita sympatiku pak ovlivňuje klíčové regulační osy (hypotalamo-hypofyzární, noradrenalinové a renin-angiotenzinové), které se podílejí na patofyziologii arteriální hypertenze a dalších kardiovaskulárních onemocnění. Zvýšená aktivita sympatiku vede ke konstrikci cév, zvyšuje periferní vaskulární rezistenci a v důsledku toho krevní tlak. Vedle toho způsobuje tachykardii a zvyšuje srdeční kontraktilitu. Dochází též ke vzniku hypertrofie levé komory, cévní stěny i hypertrofií glomerulů. Zvýšená aktivita sympatiku bývá doprovázena aktivitou renin-angiotenzinového systému a zvýšením sekrece kortizolu. Společným důsledkem aktivace sympatiku a renin-angiotenzinového systému je retence sodíku, hypervolemie, vazokonstrikce, remodelace tepen, endotelová dysfunkce, rozvoj rezistence vůči inzulinu a prokoagulační stav (zvýšení agregace trombocytů, snížení fibrinolytické aktivity). Výsledkem je akcelerace aterosklerózy, vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací včetně náhlé srdeční smrti. Snadno detekovatelným projevem zvýšené aktivity sympatického nervového systému je tachykardie, která je spojena se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Známa skutečnost, že v ranních hodinách často dochází ke vzniku infarktu myokardu a cévních mozkových příhod, je rovněž dávana do souvislosti s hyperaktivitou sympatického nervového systému a zvýšenou sekrecí katecholaminů v ranních hodinách (6, 7, 8).

Snížení aktivity sympatického nervového systému tedy představuje možnost léčby arteriální hypertenze a snížení rizika výše popsanych změn. Sympatolytika (antisympatotonika) jsou terapeuticky užívána od 50. let 20. století. Sympatolytický efekt dvou prvních zástupců byl zjištěn víceméně náhodně – reserpin byl využíván jako neuroleptikum, clonidin byl zkoumán jako potenciální nazální dekonstingens (9).

Podávání sympatolytik I. generace (reserpin, alfa methyldopa, clonidin, guanfacin) je spojeno s vysokým výskytem nepříjemných nežádoucích účinků. V terapii arteriální hypertenze již nehrají prakticky žádnou roli, výjimkou je použití alfa methyldopy v terapii hypertenze v těhotenství. Clonidin se v České republice běžně k terapii arteriální hypertenze neuvžívá, využíván je jen v podmínkách jednotek intenzivní péče jako sympatolytikum – například při terapii hypertenzní krize, jako adjuvans k analgosedaci pacientů v intenzivní péči nebo k terapii

odvykacích stavů. K dispozici je jen v rámci specifického léčebného programu.

K terapii arteriální hypertenze se ze sympatolytik užívají prakticky jen zástupci 2. generace (moxonidin, rilmenidin). Aktuálně je užíván nejvíce moxonidin, jehož význam v současnosti narůstá – především jako součásti kombinační léčby arteriální hypertenze (15).

Moxonidin je centrálně působící antihypertenzivum ze skupiny selektivních agonistů imidazolových (I1) receptorů, při jehož podávání dochází k snížení aktivity sympatiku. Imidazolové receptory se nacházejí např. v mozkovém kmeni (retikulární formaci) a jiných částech mozku, v ledvinách a na trombocytech. Stimulace imidazolových receptorů typu 1 (I1) snižuje centrálním mechanismem aktivitu sympatiku a snižuje reabsorpci sodíku v ledvinách (natriuretický účinek). Selektivní agonisté imidazolinových receptorů (jako např. moxonidin) jsou lépe tolerováni než ti, kteří působí prostřednictvím alfa-2 receptorů (alfa-methyldopa, clonidin) – aniž by však byl antihypertenzní účinek slabší (10).

Farmakodynamické vlastnosti moxonidinu

Dochází k vazodilataci a snížení periferní vaskulární rezistence, snížení enddiastolického a endsystolického objemu levé komory, po několikaměsíční terapii i k remodelaci hypertrofie levé komory (v důsledku snížení stimulace srdce sympatikem). Na rozdíl od clonidinu neovlivňuje moxonidin minutový objem srdeční. Vzhledem k minimální afinitě k centrálním alfa 2 receptorům bývá sedativní vliv pozorován jen velmi vzácně, stejně jako xerostomie. Bylo pozorováno zlepšení rezistence vůči inzulinu.

Dále dochází ke snížení sympatické stimulace sekrece reninu a katecholaminů, stejně jako sympatikem stimulované reabsorpce vody a sodíku v ledvinách. Klesá sekrece vazopresinu, snižuje se riziko mikroalbuminurie. Dochází ke zlepšení metabolických parametrů (glykemie, lipidogram).

V placebem kontrolované studii moxonidin snížil TK efektivněji než placebo a jeho účinek na krevní tlak byl podobný enalaprilu. Jiné studie neprokázaly žádný statistický rozdíl mezi moxonidinem a hydrochlorothiazidem, atenololem a nifedipinem (11).

Farmakokinetické vlastnosti moxonidinu

Po perorálním podání se moxonidin rychle vstřebává. U člověka se absorbuje přibližně 90% perorálně podané dávky. Příjem potravy neovlivňuje farmakokinetiku moxonidinu. Nedochozí k first-pass efektu a biologická dostupnost je 88%. Průměrný plazmatický poločas eliminace je 2,2 až 2,3 hodiny a renální poločas je 2,6 až 2,8 hodiny. Diskrepanci mezi krátkým eliminačním poločasem a spolehlivým 24hodinovým efektem lze vysvětlit silnou vazbou na receptory (tzv. deep compartment). Při renální insuficienci se eliminační poločas prodlužuje (12).

Dávkování a praktické zkušenosti s terapií moxonidinem

Léčba má být zahájena nejnižší dávkou moxonidinu (0,2 mg ráno), v případě nedostatečného efektu lze dávkování dále zvýšit na 0,6 mg denně (rozděleně – ráno a večer). Neměla by být překročena jednotlivá

dávka 0,4 mg moxonidinu a denní dávka 0,6 mg moxonidinu. U pacientů s renální insuficiencí (eGFR nad 30 ml/min) je doporučena maximální denní dávka 0,4 mg, při eGFR pod 30 ml/min by moxonidin neměl být podáván.

Dosud nebyl po přerušení léčby moxonidinem pozorován rebound fenomén na krevní tlak. Je-li však moxonidin podáván současně s betablokatory a léčba oběma léky má být ukončena, vysazuje se betablokátorem jako první a pak po několika dnech moxonidin.

Opatrnost je nutná, pokud má pacient v anamnéze nestabilní anginu pectoris, závažné onemocnění koronárních tepen nebo angio-neurotický edém.

Protože ve studii MOXCON byla u pacientů se srdečním selháním pozorována zvýšená úmrtnost ve srovnání s léčbou placebem, je moxonidin kontraindikován u pacientů se srdečním selháním, stejně jako u pacientů s bradykardií nebo převodní poruchou (13).

O použití moxonidinu během těhotenství neexistují žádné písemné údaje. Několik dokumentovaných těhotenství sledovaných na berlínském specializovaném pracovišti (Poradenské centrum pro embryonální toxikologii) neprokázalo žádné zvýšené riziko malformací nebo malformačních vzorců. Zodpovědné posouzení rizik není v současné době možné. Během kojení je podávání moxonidinu kontraindikováno, protože moxonidin pravděpodobně přestupuje do mateřského mléka a mohl by vést k sedaci kojence (12, 14).

Kazuistika

Úspěšné použití moxonidinu v kombinaci léčbě i v monoterapii hypertenze dokumentují následující dvě krátké kazuistiky.

V prvním případě šlo o tehdy 48letou pacientku, profesí učitelku na základní škole, nekuřačku, která byla odeslána od praktického lékaře pro obtížně korigovatelnou arteriální hypertenzi a intoleranci řady antihypertenziv (kašel po ACE inhibitech, křeče po diuretikách, periferní otoky po všech blokátorech kalciových kanálů – nejvíce po amlodipinu). Vedle toho netolerovala statiny. Nebyla přítomna porucha renální funkce, z laboratorních parametrů bylo nejnapadnější zvýšení LDL cholesterolu (3,07 mmol/l) a lehce nadhraniční lačná glykemie (5,7 mmol/l). Sonografické vyšetření karotid i ledvin a echokardiografické vyšetření neprokázalo patologii. Při 24hodinovém měření TK byl

přítomen noční pokles TK. Stav byl uzavřen jako eseciální hypertenze s výraznou psychogenní složkou. Pacientce byl nakonec nasazen telmisartan v dávce 80 mg/d a moxonidin (postupně vytitrován na 0,3 mg/d). Nemocná je dosud kontrolována ve tříměsíčních intervalech, metabolické parametry se upravily (i když k úpravě lipidogramu přispěl i námi doporučený extrakt z červené rýže, který pacientka toleruje na rozdíl od všech vyzkoušených statinů bez problémů). TK v ordinaci i při kontrolním ABPM je v doporučených hodnotách a pacientka terapii velmi dobře toleruje, dále spontánně udává zlepšení stavů neklidu, takže nepotřebuje ani dříve příležitostně užívané benzodiazepiny.

V druhém případě šlo o 36letou pacientku referovanou gynekologem pro záchyt arteriální hypertenze I. st. dle WHO. Pacientka tehdy kouřila 6 cigaret denně, neužívala hormonální antikoncepci, byla přítomna obezita II. stupně. V tehdejší době pracovala jako operátorka výroby na směny. Farmakologická/alergická anamnéza: Netolerovala betablokatory (nasazené PL) – pro chladná akra, kombinaci ACE inhibitor/amlodipin vysadila pro pocit otoku a po přečtení nežádoucích účinků. Diuretika nebyla zkoušena pro předpokládané nepříznivé ovlivnění parametrů metabolického syndromu.

Laboratorní a zobrazovací vyšetření neprokázala významnou patologii.

Po složitější dohodě s pacientkou byl nakonec zvolen moxonidin v cílové dávce 0,4 mg/d, který pacientka tolerovala (a dosud toleruje) velmi dobře a neudává žádné nežádoucí účinky. V současnosti užívá pouze moxonidin v monoterapii a TK je v cílovém rozmezí. Po seznámení s novým partnerem přestala kouřit a redukovala bez většího úsilí do pásma obezity I. st.

Závěr

V případě moxonidinu jde o účinné a dobře tolerované antihypertenzivum, využitelné jak v kombinaci, tak (méně často) i v monoterapii. Výhodou moxonidinu je spolehlivý efekt umožňující podávání 1x denně. Terapie moxonidinem je spojena s potenciálním příznivým ovlivněním více komponent metabolického syndromu, což je v souladu s aktuálním trendem preference metabolicky příznivých či alespoň neutrálních antihypertenziv. Zkušenost dále ukazuje, že moxonidin je pro své mírně sedativní účinky vhodný u pacientů s psychickou tenzí.

LITERATURA

- Widimský J, Filipovský J, Ceral J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Vnitř Lék 2018; 64: 771–796.
- Hradec J. Klinické charakteristiky a farmakoterapie nemocných s chronickou ischemickou chorobou srdeční v České republice v roce 2018 – výsledky průřezového průzkumu. Medicína pro promoci 2019; 20: 225–231.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation. 2016; 134: 441–450.
- Mulé G, Cottone S, Nardi E, Andronico G, Cerasola G. Minerva Cardioangiol. 2006; 54(2): 173–194.
- Mulé G, Cerasola G. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006; 8(3): 195–201.
- Balassubramanian P, Hall D, Subramanian M. Sympathetic nervous system as a target for aging and obesity-related cardiovascular diseases. Geroscience. 2019; 41(1): 13–24. doi:10.1007/s11357-018-0048-5
- AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, Scuteri A, Najjar SS, Ferrucci L, Lakatta EG. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension. 2013; 62(5): 934–941.
- Dampney RA. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. Physiol Rev. 1994; 74(2): 323–364.
- Lüllmann, Mohr, Wehling: Pharmakologie und Toxikologie. (15. Auflage, 2006)
- Fenton C, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Moxonidine: A review of its use in essential hypertension. Drugs 2006; 66: 477–496.
- Küppers H, Jäger BA, Luscik J, Gräve M, Hughes P, Kaan EC. Placebo and enalapril-controlled evaluation of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine in mild to moderate hypertension. Zitiert bei Prichard BNC, Graham BR. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27(Suppl 3): 38. 10.
- Krentz AJ, Evans AJ. Selective imidazoline receptor agonists for metabolic syndrome. Lancet 1998; 351: 152
- The MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail 2003; 5: 659–667.
- Platná SPC jednotlivých přípravků s moxonidinem (www.sukl.cz)
- Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2021. Thomas Karow (Verlag), 2020 | 29. Auflage.

Moxostad

moxonidin



ŘÍZENO PŘÍMO Z CENTRA

- Centrálně působící antihypertenzivum
- K léčbě lehké až středně těžké esenciální hypertenze
- Je metabolicky neutrální
- **Prověřené antihypertenzivum vhodné pro monoterapii nebo do kombinace s jinými antihypertenzivy**
- Je bez doplatku pacienta

Zkrácená informace o přípravku Moxostad 0,2; Moxostad 0,3; Moxostad 0,4 mg potahované tablety

Složení: Moxonidinum 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg v 1 potahované tabletě. **Indikační skupina:** Antihypertenzivum. **Indikace:** Léčba lehké až středně těžké esenciální hypertenze. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: Úvodní denní dávka je 0,2 mg moxonidinu ráno. Jestliže léčebný efekt není dostatečný, lze po třech týdnech dávku zvýšit na 0,4 mg moxonidinu, a to buď v jedné dávce ráno nebo rozdělené do dvou dílčích dávek (ráno a večer). Není-li po dalších třech týdnech ani tato dávka dostatečná, je možné ji opět zvýšit na maximální možnou dávku 0,6 mg moxonidinu rozdělenou do dvou dílčích dávek ráno a večer. Jednotlivá dávka 0,4 mg moxonidinu a denní dávka 0,6 mg moxonidinu nemá být překročena. Moxostad lze užívat před, během i po jídle a zapít dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na moxonidin nebo kteroukoli pomocnou látku. Sick sinus syndrom. Bradykardie (klidová srdeční frekvence pod 50 úderů/min.). AV blok 2. nebo 3. stupně. Srdeční insuficience. **Upozornění:** Je-li moxonidin užíván u pacientů s AV blokem 1. stupně, má být věnována zvláštní péče tomu, aby nenastala bradykardie. Je-li moxonidin užíván u pacientů se závažnou ischemickou chorobou srdeční, nestabilní anginou pectoris nebo středně závažnou srdeční nedostatečností, má být pacientům věnována zvláštní péče, protože s touto skupinou pacientů jsou jen omezené klinické zkušenosti. Při podávání moxonidinu pacientům se zhoršením renálních funkcí je třeba opatrnosti, protože moxonidin se vylučuje především ledvinami. U těchto pacientů se doporučuje opatrné titrování dávek, a to zvláště na počátku léčby. Dávkování má začít 0,2 mg denně a pokud je to klinicky indikováno a léčba je dobře snášena, může být zvýšeno maximálně na 0,4 mg denně. Jestliže se moxonidin používá v kombinaci s -blokátorem, potom je v případě ukončení léčby nutné nejdříve vysadit -blokátor a až potom s odstupem několika dnů moxonidin, aby se zabránilo zvýšení krevního tlaku protiregulační. Pacienti se vzácnou dědičnou nesnášenlivostí galaktózy, deficitem laktázy, nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by tento lék užívat neměli. **Těhotenství a kojení:** Moxonidin se v těhotenství nemá používat, pokud to není nezbytně nutné. Moxonidin se vylučuje do mateřského mléka, nesmí být užíván během kojení. Jestliže je léčba moxonidinem zcela nezbytná, je nutné kojení ukončit. **Významné interakce:** Současné podávání s jinými antihypertenzivy má za následek zvýšení hypotenzivního účinku moxonidinu. Tricyklická antidepresiva mohou snižovat účinnost centrálně působících antidepresiv. Moxonidin může potencovat účinek tricyklických antidepresiv, trankvilizérů, alkoholu, sedativ a hypnotik. Současné podání moxonidinu může zvyšovat sedativní účinek benzodiazepinů. Moxonidin středně silně negativně zesiloval zhoršené charakteristiky kognitivních funkcí u pacientů užívajících lorazepam. Nelze také vyloučit interakce s jinými léky vylučovanými tabulární sekrecí. Tolazolin může, v závislosti na dávce, snižovat účinek moxonidinu. **Nejčastější nežádoucí účinky:** bolest hlavy, vazodilatace, sucho v ústech, poruchy rovnováhy/závratě, astenie, spavost, ospalost, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, poruchy trávení, vyrážka/svědění, bolest zad, změněné myšlenkové procesy, poruchy spánku včetně nespavosti, astenie. **Balení na trhu:** 30 a 100 potahovaných tablet. **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Datum poslední revize textu:** 28. 5. 2020. **Registrační číslo:** Moxostad 0,2 mg 58/186/04-C; Moxostad 0,3 mg 58/187/04-C; Moxostad 0,4 mg 58/188/04-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Stada Arzneimittel AG, Německo.

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Literatura: 1. Karen I, Filipovský J. Arteriální Hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2014. Společnost všeobecného lékařství.

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vzdělávejte se on-line
a získejte kredity

On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění



Vážené lékařky, vážení lékaři, využijte další možnost postgraduálního vzdělávání. Tentokrát tu pro vás máme on-line kurz o problematice kardiovaskulárního onemocnění. Projekt vznikl ve spolupráci s prof. MUDr. Hanou Rosolovou, DrSc., z II. interní kliniky LF UK a FN Plzně. Je zaměřen na praktické lékaře, internisty, kardiology a další lékaře, kteří mají k tomuto oboru svým pracovním zařazením blízko.

PŘEDNÁŠKY

- Překvapivé chyby v léčbě žilního onemocnění. Jak se jim vyhnout? – MUDr. Júlia Černohorská, Ph.D.
- Nový pohled na včasnou terapii dyslipidemie a hypertenze ve vztahu k cévnímu věku – prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
- Cévní věk: účinný nástroj pro komunikaci s pacienty aneb „čím dříve, tím lépe“ – MUDr. Jaromír Ožana
- Diuretika v léčbě hypertenze – čemu dáváme přednost? – prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
- Využití kombinace beta-blokátoru a ACE inhibitoru v praxi – doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.
- Rychlé rozhodnutí pro účinnou léčbu hypertenze – MUDr. Petra Vysočanová
- Správné měření krevního tlaku a možnosti využití dvojkombinací v léčbě hypertenze – MUDr. Eva Kociánová

TERMÍN:

únor 2021 – leden 2022
dostupný na online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

POČET KREDITŮ: 3

Kurz je ohodnocen 3 kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK Č. 16. Registrace je zdarma. Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

PARTNER



MEDIÁLNÍ
PARTNEŘI

Medicína
pro praxi

Vnitřní
lékařství

Intervenční
a akutní
kardiologie

KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Kristýna Slouková
+420 773 779 632, sloukova@solen.cz

online.solen.cz →



Podkožní krvácení při hypotyreóze indukované pembrolizumabem

Pavel Polák^{1,3,4}, Jana Špeldová², Monika Bratová², Jiřina Zavřelová^{1,3}, Miroslav Penka¹

¹Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno

²Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

³Katedra laboratorních metod, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

⁴Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

Pembrolizumab patří mezi inhibitory imunitních kontrolních bodů protinádorové imunity (immune checkpoint inhibitors). Porucha funkce štítné žlázy představuje častý nežádoucí účinek této léčby. Autoři předkládají kazuistiku pacienta léčeného pembrolizumabem pro nemalobuněčný karcinom plic, u něž došlo po přechodné fázi subklinické hypertyreózy k poměrně rychlému rozvoji těžké hypotyreózy – a v té době i ke spontánnímu vzniku rozsáhlých podkožních hematomů. V rámci hematologické diferenciální diagnostiky byly cíleně vyloučeny: von Willebrandův syndrom, získaná hemofilie A, dysfibrinogenemie, aktivovaná fibrinolýza a trombocytopenie. Současně byly vyloučeny laboratorní projevy přidruženého autoimunitního onemocnění a myozitidy. Po intenzifikaci substituční terapie levothyroxinem nebyly navzdory pokračování léčby pembrolizumabem zaznamenány nové krvácivé komplikace. Souvislost podkožních hematomů s těžkou polékovou hypotyreózou se nabízí *per exclusionem*.

Klíčová slova: hematomy, hypotyreóza, pembrolizumab.

Pembrolizumab-induced hypothyreosis and subcutaneous bleeding

Pembrolizumab belongs to so called immune checkpoint inhibitors. Frequent adverse event of this therapy is hypothyroidism. The authors present a case report of patient treated with pembrolizumab for non-small cell lung carcinoma, in whom severe hypothyroidism followed quite rapidly after transient phase of subclinical hyperthyroidism – at this time point new and spontaneous onset of large subcutaneous hematomas was observed. Acquired von Willebrand syndrome, acquired hemophilia A, dysfibrinogenemia, activation of fibrinolysis and thrombocytopeny were all actively ruled out in hematological differential diagnosis. Concomitantly, laboratory markers of secondary autoimmune disease and myositis were excluded. Despite continuous pembrolizumab treatment, there were no other bleeding complications seen after intensification of endocrine substitution therapy with thyroid hormones. Causal relationship between subcutaneous hematomas and severe drug-induced hypothyroidism is established *per exclusionem*.

Key words: hematomas, hypothyroidism, pembrolizumab.

Úvod

Inhibitory imunitních kontrolních bodů protinádorové imunity (immune checkpoint inhibitors, ICI) jsou revolučními přípravky v léčbě maligních onemocnění. Používají se například k léčbě metastazujícího maligního melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic a renální-

ho karcinomu, pokud exprimují protein programované smrti-1 (programmed death-1, PD-1) a/nebo antigen 4 cytotoxických T-lymfocytů (CTLA4). Zjednodušeně řečeno oslabují svou vazbou na uvedené povrchové buněčné receptory inhibičně působící signály pro T-lymfocyty, čímž umožňují jejich aktivní zapojení v protinádorových imunitních

mechanismech. Jako první byl na trh uveden inhibitor antigenu-4 cytotoxických T-lymfocytů ipilimumab (Yervoy®), následovali nivolumab (Opdivo®) a pembrolizumab (Keytruda®). Nežádoucí účinky této léčby jsou časté a většinou jsou zprostředkovány imunitními mechanismy. Ze širokého spektra pozorovaných nežádoucích účinků se mohou vyskytovat endokrinní poruchy (diabetes mellitus 1. typu, hypofyzitida, hypotyreóza, izolovaná adrenální insuficience), gastrointestinální nežádoucí účinky (poměrně častá je kolitida, dále byly popsány hepatitida, cholestáza, akutní jaterní selhání), dermatologické projevy (psoriáza, vitiligo, pemphigoid), neurologické poruchy (myasthenia gravis, syndrom Guillaina-Barrého, nekrotizující encefalopatie, encefalitida, periferní neuropatie), plicní (fibrotizující pneumonie, pneumonitida, sarkoidóza), revmatologické projevy (séronegativní synovitida, artritida, dermatomyozitida, polymyalgia rheumatica), oční projevy (uveitida, orbitocelulitida, myozitida okohybných svalů, uveitida) a hematologická toxicita (pancytopenie, neutropenie, aplastická anémie, trombocytopenie) (1, 2).

Autoři předkládají kazuistiku pacienta se spontánními krváčovými projevy během promptního rozvoje tyreopatie při léčbě pembrolizumabem.

Popis případu

Muži ve věku 78 let byl v dubnu 2019 diagnostikován nízce diferencovaný nemalobuněčný skvamózní karcinom dolního laloku pravé plicce s vysokou expresí ligandy-1 receptoru programované smrti (PD-L1) dosahující 80% při současné nepřítomnosti receptoru pro endoteliální růstový faktor (EGFR, endothelial growth factor receptor)

a kinázy podobné receptoru pro aktivin (activin receptor-like kinase, ALK). V době stanovení diagnózy bylo onemocnění klasifikováno jako T4N1M1a, klinické stadium IVa vzhledem k vícečetným plicním metastázám, performance status 1, nebyly známky diseminace tumoru do oblasti centrálního nervového systému, do skeletu či do orgánů dutiny břišní. Z vedlejších nálezů na stagingovém vyšetření počítačovou tomografií (CT) stojí za zmínku přítomnost vícečetných hypodenzních ložisek v jaterním parenchymu charakteru cyst (bez vývoje v čase) a nekompletní trombotický uzávěr portolienálního povodí nejasného stáří. V předchorobí se jednalo o silného fumatora (50 balíčkoroků), necelý rok léčeného pro chronickou obstrukční plicní chorobu stadia 3C s těžkým emfyzémem plic kombinací inhalačního ipratropia, formoterolu a perorálních theophylinů. Pacient dosud netrpěl žádnou jinou interní komorbiditou, nikdy v předchorobí nebyl sledován ani léčen pro porušenou funkci štítné žlázy a neprodělal žádnou operaci, anamnesticky nebyly indicie pro poruchu hemostázy, ať již ve smyslu krváчивosti či tromboembolické nemoci. Od 22. 7. 2019 byla zahájena systémová imunoterapie nádorového onemocnění pembrolizumabem (Keytruda®). Krátce před aplikací první dávky pembrolizumabu proběhla ještě laboratorní kontrola parametrů štítné žlázy s normálním nálezem (Tab. 1). Po aplikaci šesti dávek pembrolizumabu byla zjištěna subklinická hypertyreóza (téměř kompletní suprese tyreostimulačního hormonu (TSH) při fyziologické koncentraci volného tetraiodtyroninu, fT4), což však nepředstavovalo kontraindikaci další terapie, nebyla indikována ani hormonální léčba. V odstupu dalších dvou měsíců a po dalších třech aplikacích přípravku Keytruda® byla dne 20. 2. 2020 zjištěna

Obr. 1. Spontánně vzniklé podkožní hematomy



Obr. 2. Spontánně vzniklé podkožní hematomy



naopak excesivně zvýšená koncentrace TSH v séru při fyziologické koncentraci FT4, což odpovídalo přechodu do subklinické hypotyreózy, a proto byla zahájena hormonální substituční terapie levothyroxinem v jedné denní dávce 50 µg. Dne 22. 2. došlo ke spontánnímu vzniku rozsáhlých plošných podkožních hematomů charakteru sufuzí na obou stranách hrudníku (Obr. 1, Obr. 2). Klinickému vyšetření dominovala kachexie (hmotnost 51 kg, výška 171 cm, body mass index 24,3 kg/m² – a to navzdory udávanému váhovému přírůstku 4 kg za poslední 4 měsíce), bledší kolorit atrofické křehčí pokožky, s výjimkou uvedených hematomů zcela bez jiných krvácivých projevů, bez klinických známek trombózy na dolních končetinách, bez hmatné strumy, lymfadenopatie či hepato-spleno-megalie, nebyly klinické známky probíhajícího infektu. V krevním obraze byla jen hraniční leukocytóza s mírnou relativní i absolutní neutrofilii, mírná makrocytární normochromní anémie a nově zjištěná mírná hypofibrinogenemie 1,83 g/l; počet trombocytů byl setrvale v referenčním rozmezí (Tab. 1). Byly fyziologické hodnoty základních koagulačních časů (protrombinový čas, aktivovaný parciální tromboplastinový čas, trombinový čas), renálních parametrů, aktivita aminotransferáz i koncentrace C-reaktivního proteinu v séru. V rámci diferenciální diagnostiky spontánně vzniklých krvácivých projevů byl vyloučen kvantitativní deficit koagulačních faktorů VIII, XIII a von Willebrandova faktoru, byla normální fibrinolýza, aktivita inhibitoru plazminogenu (PAI) a retrakce koagula a nebyl zjištěn deficit antitrombinu ani porucha agregace trombocytů po expozici adenosindifosfátu (ADP), kolagenu, epinefrinu a ristocetinu. Dále byly

sérologicky vyloučeny virové hepatitidy B a C a nákaza lidským virem imunitní nedostatečnosti (HIV), nebyly prokázány autoprotilátky (ANA, anti-dsDNA, anti-ssDNA, anti-ENA, anti-Ro, revmatoidní faktor, protilátky proti thyreoglobulinu), nebyly laboratorní známky rhabdomyolýzy (normální aktivita kreatinkinázy a myoglobinu). Byla zjištěna mírná hypoproteinemie (57,2 g/l) a hypoalbuminemie, což odpovídalo klinickému stavu malnutrice. Močový sediment neprokázal hematurii. Pro exacerbaci bronchospazmu byly přechodně podávány kortikoidy parenterálně (24.–25. 2. v dávce 80 mg methylprednisolonu s přechodem na 20 mg prednisonu denně), jež mohly příznivě ovlivnit další klinický vývoj, potažmo hemostázu, svým imunitně-modulačním účinkem. Během dalších dnů a týdnů byla zaznamenána pozvolná regrese sufuzí na hrudníku s reziduálními hyperpigmentacemi, bez rozvoje nových krvácivých projevů, a proto bylo pokračováno v onkologické léčbě pembrolizumabem (desátý cyklus podán se zpožděním 7 dnů oproti původnímu plánu), která byla nadále velmi dobře tolerována.

Diskuze

Pembrolizumab (Keytruda®) je monoklonální protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1, jež může vykazovat četné nežádoucí účinky, které se mohou vyskytovat izolovaně, ale i v kombinaci (1, 2). Mezi nejčastější endokrinní patologie při této léčbě se řadí právě dysfunkce štítné žlázy, jež se v některých studiích vyskytuje ve více než 80% případů během prvních dvou měsíců léčby, přičemž častěji jsou tyto komplikace zaznamenány u pacientů s anamnézou tyreopatie (3, 4).

Tab. 1. Vývoj markerů funkce štítné žlázy a data aplikace pembrolizumabu

	16. 7. 2019	12. 8. 2019	2. 9. 2019	23. 9. 2019	29. 10. 2019	10. 12. 2019	20. 1. 2020	20. 2. 2020	4. 3. 2020	27. 4. 2020	7. 9. 2020
TSH (mU/l)	1,50	1,57	1,32	0,49	0,22	0,07	71,60	54,80	58,90	45,30	36,1
ft4 (pmol/l)	16,50	16,30	16,40	20,70	23,40	18,4	2,00	6,60	8,8	14,0	12,3
pembrolizumab	22. 7. 2019	12. 8. 2019	2. 9. 2019	7. 10. 2019	29. 10. 2019	19. 11. 2019	10. 12. 2019	2. 1. 2020	10. 2. 2020	27. 4. 2020	

TSH – tyreostimulační hormon; ft4 – volný tetraiodtyronin
referenční meze: TSH 0,27–4,20 mU/l; ft4 12,0–22,0 pmol/l

Tab. 2. Vývoj laboratorních parametrů v čase

	20.2.	26.2.	4.3.	27.4.	referenční rozmezí
leukocyty (×10 ⁹ /l)	12,8	10,3		11,0	4,0–10,0 × 10 ⁹ /l
erythrocyty (×10 ¹² /l)	4,53	3,52		4,34	4,0–5,8 × 10 ¹² /l
hemoglobin (g/l)	152,0	117,0		138,00	135,0–175,0 g/l
hematokrit	0,46	0,36		0,45	0,4–0,5
trombocyty (×10 ⁹ /l)	221,0	227,0	228,0	246,0	
PT-R		0,93		0,78	0,8–1,2
aPTT-R		0,85		0,87	0,8–1,2
fibrinogen (g/l)		1,83	2,79	3,0	1,8–4,2 g/l
fibrinogen-antigen (g/l)			2,22		1,8–4,2
trombinový čas (s)		23,5		22,7	19,0–24,0 s
C-reaktivní protein (mg/l)	1,7			1,6	0,0–5,0
F.VIII (%)		208,0			50,0–150,0 %
vWF:Ac (%)		> 150,0			50,0–150,0 %
vWF:Ag (%)		158,0			50,0–150,0 %
F.XIII (%)		81,0			60,0–130,0 %
fibrinolýza (min)		180,0			181,0–360,0 min
retrakce koagula (%)		92,6			88,0–100,0
inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI-1)		0,0			0,0–10,0 kIU/l

Američtí autoři popsali v souboru 93 pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním léčených pembrolizumabem dysfunkci štítné žlázy ve 13 případech, z toho se 7× jednalo o autoimunitní tyreoiditidu a 3× o nově vzniklou hypotyreózu. Medián rozvoje poruchy funkce štítné žlázy byl 6 týdnů. Protilátky proti tyreoperoxidáze byly přítomny u čtyř jedinců, v sedmi případech bylo patologicky zvýšené vychytávání 18-fluorodeoxyglukózy na pozitronové emisní tomografii. Úprava funkce štítné žlázy do normy byla zaznamenána v polovině případů. Tato studie potvrdila, že porucha funkce štítné žlázy je u onkologických pacientů léčených pembrolizumabem častá a že se nejčastěji manifestuje jako reverzibilní destruktivní tyreoiditida anebo hypotyreóza (5).

Hematologické nežádoucí účinky jsou v literatuře referovány spíše výjimečně – např. kazuisticky popsané možnosti rozvoje autoimunitní hemolytické anémie při léčbě pembrolizumabem (6, 7), imunitní trombocytopenie (8, 9) anebo aplázie červené řady (10).

Obdobně byla jen zcela raritně zaznamenána tromboembolická komplikace u pacienta léčeného pembrolizumabem, na jejímž vzniku se s největší možností podílela právě terapie (10). Patofyziologicky se zde pravděpodobně uplatňuje komplexní aktivace mechanismů zánětu po stimulaci T-lymfocytární odpovědi vlivem pembrolizumabu, což potencie již tak protrombogenní terén při onkologickém onemocnění a případně i chemoterapii (11). Francouzští autoři popsali Raynaudův fenomén a pozitivní průkaz tzv. antifosfolipidových protilátek u pacienta léčeného pembrolizumabem pro maligní melanom (12). Jelikož se však antifosfolipidový syndrom primárně manifestuje především tromboembolickými komplikacemi, nebyla v prezentovaném případě shledána klinická indikace k vyšetření panelu antifosfolipidových protilátek. Z krvácivých projevů byly u pacientů léčených pembrolizumabem kazuisticky popsány hemorhagická gastritida (13), intraalveolární plicní krvácení (14) a masivní hemoptýza (15), ve všech případech lze však přímý vliv léčby na krvácivé komplikace rozporovat, neboť se mohlo jednat o prostou komplikaci základního onemocnění a celkového stavu nemocných.

Dysfunkce štítné žlázy může mít dalekosáhlé a komplexní hemostazeologické důsledky v oblasti aktivity jednotlivých koagulačních faktorů (nejčastěji je zmiňován kvantitativní deficit von Willebrandova faktoru a získaná hemofilie A), aktivity fibrinolytického systému a počtu a funkce trombocytů, klinicky manifestní poruchy jsou však spíše raritní. Autoři se všeobecně shodují, že při hypertyreóze a subklinické hypotyreóze je aktivita koagulačního systému spíše vyšší, čili působí protrombogenně, zatímco při manifestní hypotyreóze byly zaznamenány spíše hypokoagulační abnormality. Dostupnými laboratorními metodami však nemusí být příčina poruchy hemostázy při poruše funkce štítné žlázy jednoznačně objasněna (16–20). Do komplexní mozaiky informací by mohla přispět i zobrazovací vyšetření štítné žlázy, jež však nebyla v daném případě provedena.

LITERATURA

1. Si X, Song P, Ni J et al. Management of immune checkpoint inhibitor-related adverse events: a review of case reports. *Thoracic Cancer* 2020; 11: 498–504.

V prezentovaném případě byl cíleně vyloučen kvantitativní deficit koagulačního faktoru VIII (vyloučena získaná hemofilie A), kvantitativní deficit von Willebrandova faktoru (vyloučen von Willebrandův syndrom), kvantitativní deficit koagulačního faktoru XIII nezbytného pro adekvátní pevnost vznikajícího koagula, a navíc nebyly laboratorní známky aktivované fibrinolýzy ani porušené funkce trombocytů. Hypofibrinogenemie mírného stupně v době rozvoje plošných podkožních hematomů byla v tomto případě s největší pravděpodobností konzumpční s rychlou úpravou do fyziologických mezí během následujících šesti dnů – zaznamenaná minimální fibrinogenemie byla jen mírně pod dolní referenční mezí, čili hemostaticky ještě s rezervou sufficientní. Normální trombinový čas a normální koncentrace antigenu fibrinogenu současně svědčily proti případné dysfibrinogenemii. Při zevrubném studování případu se nabízí časová koincidence spontánního vzniku rozsáhlých sufuzí a nápadného poměrně prudkého zvratu z původní subklinické hypertyreózy do těžké hypotyreózy v klinicky predisponovaném terénu malnutrice a atrofického podkoží. Pro tuto hypotézu *per exclusionem* navíc nepřímě svědčí i absence jakýchkoli dalších krvácivých projevů během následujícího 6měsíčního sledování a podávání pembrolizumabu, kdy došlo k pozvolnému poklesu koncentrace tyreostimulačního hormonu na polovinu. Nutno zdůraznit, že první podrobnější hemostazeologické vyšetření proběhlo až čtyři dny po rozvoji krvácivých projevů, čímž je limitováno posuzování vývoje jednotlivých parametrů v čase. Nicméně krvácivé projevy vedly k oddálení podání dalšího cyklu pembrolizumabu, a proto je třeba tyto klinické komplikace hodnotit jako závažné, i když přímý vztah k léčivu je méně pravděpodobný.

Závěr

Prezentovaný případ dokládá nutnost komplexní diferenciální diagnostiky a cílené vylučování jednotlivých možností při komplikacích nově dostupných léčebných modalit. Krvácivé projevy u hypotyreózy jsou v literatuře popisovány spíše obecně či kazuisticky, jednoznačné potvrzení kauzální souvislosti mezi nimi však nemusí být vždy možné, a proto bude jejich řešení vždy mezioborové. Přesto lze doporučit preventivní podrobnější hemostazeologický screening v případě záchytu výrazné oscilace koncentrací hormonů štítné žlázy u pacientů léčených ICI, současně dbát na adekvátní nutriční podporu a na šetrné zacházení s léčivými indukujícími trombocytopenii (např. nesteroidní antiflogistika a metamizol). V daném případě byla vzhledem k charakteru krvácivých projevů cíleně vyloučena především získaná hemofilie (mohla by představovat bezprostřední ohrožení na životě), trombocytopenie a porucha na úrovni fibrinolytického systému. Pacienti léčení ICI by měli být poučeni o nutnosti časné konzultace lékaře při rozvoji krvácivých projevů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

2. Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. *J Endocrinol Invest* 2020; 43 (3): 337–345.

3. Girotra M, Hansen A, Farooki A et al. The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectrum* 2018; 2(3): 1–9.
4. Olsson-Brown A, Lord R, Sacco J, et al. Two distinct clinical patterns of checkpoint inhibitor-induced thyroid dysfunction. *Endocrine Connections* 2020; 9: 318–325.
5. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(8): 2770–2780.
6. Williams H, Aitchison R. Pembrolizumab-induced autoimmune haemolytic anaemia and cholangitis. *BMJ Case Rep* 2019; 12(12): pii:e232505.
7. Johnstone P, Khan O. Pembrolizumab-associated autoimmune haemolytic anaemia. *BMJ Case Rep* 2019; 12(10): pii:e229064.
8. Berger M, Amini-Adlé M, Crumbach L et al. A case of immune thrombocytopenia induced by pembrolizumab in a metastatic melanoma patient with a history of immune-mediated pure red cell aplasia. *Eur J Cancer* 2019; 112: 94–97.
9. Le Roy A, Kempf E, Ackermann F et al. Two cases of immune thrombocytopenia associated with pembrolizumab. *Eur J Cancer* 2016; 54: 172–174.
10. Isoda A, Miyazawa Y, Tahara K et al. Pembrolizumab-induced pure red cell aplasia successfully treated with intravenous immunoglobulin. *Intern Med* 2020; 59(16): 2041–2045. doi: 10.2169/internalmedicine.4467–4520.
11. Kunimasa K, Nishino K, Kimura M et al. Pembrolizumab-induced acute thrombosis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(20): e10772.
12. Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature* 2017; 545: 60–65.
13. Sanchez A, Montaudie H, Bory P et al. Antiphospholipid syndrome following pembrolizumab treatment of stage IIIB unresectable melanoma. *JAMA Dermatol.* 2018; 154(11): 1354–1356. doi:10.1001/jamadermatol.2018.2770.
14. Rao BB, Robertson S, Philpott J. Checkpoint inhibitor-induced hemorrhagic gastritis with pembrolizumab. *Am J Gastroenterol* 2019; 114 (2): 196. doi:10.1038/s41395-018-0366-3.
15. Sugano T, Seike M, Noro R et al. A case of interstitial lung disease with alveolar hemorrhage induced by pembrolizumab. *Oncotargets Ther* 2018; 17(11): 5879–5883.
16. Artal-Cortés A, Felices-Lobera P, Márquez-Medina D. Massive hemoptysis after the first administration of pembrolizumab in a strongly positive, centrally located NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018; 13(5): e76–e77.
17. Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J Thromb Haemost* 2018; 16(4): 634–645.
18. Franchini M, Montagnana M, Manzato F et al. Thyroid dysfunction and hemostasis: an issue still unresolved. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(3): 288–294.
19. Soni S, Singh G, Yasir S et al. An unusual presentation of hypothyroidism. *Thyroid* 2005; 15(3): 289–291.
20. Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome associated with hypothyroidism: a mild bleeding disorder to be further investigated. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37(1): 35–40.
21. Kyriakakis N, Lynch J, Ajjan R et al. The effects of pituitary and thyroid disorders on haemostasis: potential clinical implications. *Clinical Endocrinology* 2016; 84: 473–484.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ **Závratě 2**



Dovoluujeme si vás pozvat k on-line kurzu tematicky zaměřenému na závratě. Závratě a poruchy rovnováhy patří k nejčastějším problémům, se kterými se může lékař ve své praxi setkat, a s věkem frekvence závrativých potíží u pacientů narůstá. Proto je tato problematika velmi aktuální nejen pro neurology, ale také pro všeobecné praktické lékaře či internisty.

Kurz je ohodnocen 3 kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Registrace je zdarma. Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

PŘEDNÁŠKY

- **Klinický obraz závratí** – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Funkce polokruhových kanálků diff. dg. periferního a centrálního vestibulárního syndromu** – MUDr. Michaela Danková
- **Benigní paroxysmální polohové vertigo – rehabilitace** – doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- **Poruchy chůze** – MUDr. Michaela Danková

TERMÍN: únor 2021 – leden 2022
dostupný na online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT:
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
Neuro-otologické centrum
1. a 2. LF UK v Praze FN Motol, Praha
DĚLKA KURZU: 140 min.
POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.
POČET KREDITŮ: 3

KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Kristýna Slouková
+420 773 779 632, sloukova@solen.cz
online.solen.cz

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Vericiguat u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí – studie VICTORIA

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Pozadí: Efekt vericiguatu – nového orálního solubního stimulatoru guanylát cyklázy u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, kteří byli recentně hospitalizováni a dostali intravenózní diuretikum, není zcela znám.

Metodika: Jednalo se o studii fáze III, kdy bylo randomizováno 5 050 nemocných NYHA II, III a IV s ejekční frakcí pod 45 %, aby dostali vericiguat 10 mg denně, nebo placebo k jejich doporučené medikaci. Primární kombinovaný cíl byl kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání.

Výsledek: Průměrná doba sledování byla 10,8 měsíců a po tuto dobu byl primární cíl u 897 nemocných z 2 526 (35,5 %) na vericiguatu a u 972 z 2 524 nemocných (38,5 %) na placebo ($p < 0,02$). Celkem 691 nemocných (27,4 %) na vericiguatu a 747 na placebo (29,6 %) bylo hospitalizováno pro srdeční selhání. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin se vyskytlo u 414 (16,4 %) nemocných na vericiguatu a u 441 (17,5 %) na placebo. Kompozitní cíl úmrtí z jakékoliv příčiny a hospitalizace pro srdeční selhání se vyskytl u 957 (37,9 %) nemocných ve skupině s vericiguatem a u 1 032 (40,9 %) nemocných na placebo ($p = 0,02$). Symptomatická hypotenze byla u 9,1 % nemocných na vericiguatu a 7,9 % na placebo ($p = 0,12$), synkopa byla u 4,0 % nemocných na vericiguatu a u 3,5 % na placebo ($p = 0,30$).

Závěr: Mezi širokým spektrem nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí vericiguat snižuje riziko kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání.

Klíčová slova: vericiguat, srdeční selhání, úmrtí, hospitalizace.

Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction

Background: The effect of vericiguat, a novel oral soluble guanylate cyclase stimulator, in patients with heart failure and reduced ejection fraction who had recently been hospitalized or had received intravenous diuretic therapy is unclear.

Methods: In this phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, we assigned 5 050 patients with chronic heart failure (New York Heart Association class II, III, or IV) and an ejection fraction of less than 45% to receive vericiguat (target dose 10 mg once daily) or placebo, in addition to guideline-based medical therapy. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes or first hospitalization for heart failure.

Results: Over a median of 10.8 months, a primary-outcome event occurred in 897 of 2 526 patients (35.5%) in the vericiguat group and in 972 of 2 524 patients (38.5%) in the placebo group ($p = 0.02$). A total of 691 patients (27.4%) in the vericiguat group and 747 patients (29.6%) in the placebo group were hospitalized for heart failure. Death from cardiovascular causes occurred in 414 patients (16.4%) in the vericiguat group and in 441 patients (17.5%) in the placebo group. The composite endpoint of death from any cause or hospitalization for heart failure occurred in 957 patients (37.9%) in the vericiguat group and in 1 032 patients (40.9%) in the placebo group ($p = 0.02$). Symptomatic hypotension occurred in 9.1% of the patients in the vericiguat group and in 7.9% of the patients in the placebo group ($p = 0.12$), syncope occurred in 4.0% of the patients in the vericiguat group and in 3.5% of the patients in the placebo group ($p = 0.30$).

Conclusion: Among patients with high-risk heart failure, the incidence of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure was lower among those who received vericiguat than those who received placebo.

Key words: vericiguat, heart failure, death, hospitalization.

Na jaře 2020 byla prezentována a následně publikována v časopise New England Journal of Medicine klinická studie Victoria (Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction), která se zabývá podáváním vericiguatu u nemocných se srdečním selháním a s nízkou ejekční frakcí, kteří vyžadovali hospitalizaci (1). Vericiguat je nový orální stimulant guanylát cyklázy. V klinických studiích II. fáze vericiguat snižoval hodnoty NT-proBNP u nemocných se srdečním selháním. Ve studii Victoria byl sledován efekt vericiguatu u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, kteří pro zhoršení klinického stavu vyžadovali hospitalizaci.

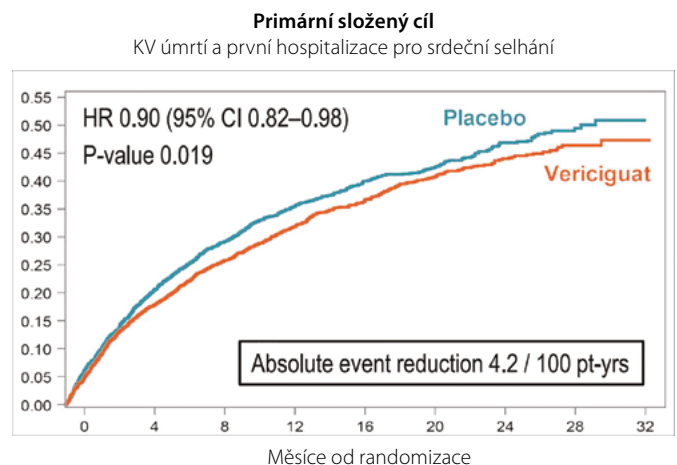
Victoria byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá studie. Zařazení mohli být nemocní starší 18 let se srdečním selháním NYHA II, III, IV a se sníženou ejekční frakcí po 45 % alespoň 12 měsíců před zařazením a se zvýšenými natriuretickými peptidy alespoň 30 dní před zařazením. Pro pacienty se sinusovým rytmem BNP muselo být > 300 pg/ml, NT-proBNP > 1 000 pg/ml a pro pacienty s fibrilací síní BNP > 500 pg/ml a NT-proBNP > 1 600 pg/ml. Mezi hlavní vylučovací kritéria patřil systolický krevní tlak méně než 100 mmHg. Primární cíl bylo úmrtí a první hospitalizace pro srdeční selhání. Primární bezpečnostní cíle byly hypotenze a synkopa.

Výsledky

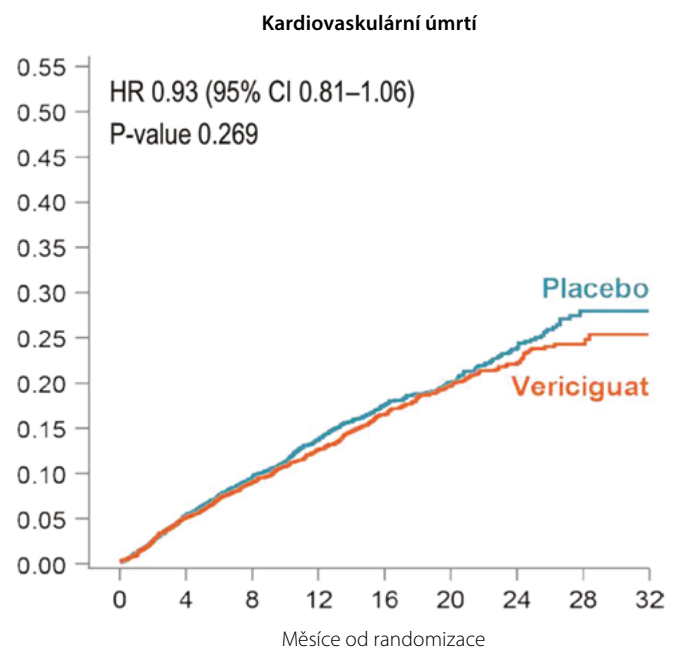
Mezi zářím 2016 a prosincem 2018 bylo screenováno 6 857 nemocných ve 42 zemích a zařazeno bylo 5 050 nemocných v 616 centrech. 2 526 nemocných bylo randomizováno na vericiguat a 2 524 na placebo. 7 nemocných na vericiguatu a 9 na placebo léky nikdy nedostalo. Základní baseline charakteristiku ukazuje tabulka 1.

Primární složený cíl – kardiovaskulární úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání – se vyskytl u 897 (35,5 %) nemocných léčených vericiguatem oproti 972 (38,5 %) na placebo (p = 0,02) (Obr. 1). Úmrtí z kardiovaskulární příčiny se vyskytlo u 414 (16,4 %) nemocných léčených vericiguatem a u 441 (17,5 %) nemocných na placebo (ns) (Obr. 2) a hospitalizace pro srdeční selhání byla u 691 (27,4 %) nemocných na vericiguatu a u 747 (29,6 %) nemocných na placebo (p = 0,048) (Obr. 3).

Obr. 1. Primární cíl, kardiovaskulární úmrtí a první hospitalizace ve studii Victoria



Obr. 2. Úmrtí z kardiovaskulární příčiny ve studii Victoria



Tab. 1. Baseline charakteristika ve studii Victoria

Charakteristika	Vericiguat (n = 2 526)	Placebo (n = 2 524)	Celkem (n = 5 050)
Věk (roky)	67,5 ± 12,2	67,2 ± 12,2	67,3 ± 12,2
Pohlaví – muži	1 921 (76%)	1 921 (76%)	3 842 (76%)
ženy	605 (24%)	603 (23,9%)	1 208 (23,9%)
Důvod zařazení n (%)			
Hospitalizace pro srdeční selhání v posledních 3 měsících	1 673 (66,2)	1 705 (67,6)	3 378 (66,9)
Hospitalizace pro srdeční selhání v posledních 3–6 měsících	454 (18)	417 (16,5)	871 (17,2)
IV. diuretika pro srdeční selhání bez hospitalizace	399 (15,8)	402 (15,9)	801 (15,9)
Ejekční frakce (%)	29,0 ± 8,3	28,8 ± 8,3	28,9 ± 8,3
NYHA klasifikace počet (%)			
I	0	2 (0,1)	2 (<0,1)
II	1 478 (58,6)	1 497 (59,3)	2 975 (59,0)
III	1 010 (40,0)	993 (39,4)	2 003 (39,7)
IV	35 (1,4)	31 (1,2)	66 (1,3)
Průměrná doba od první diagnózy srdečního selhání se sníženou frakcí – roky	4,7 ± 5,5	4,8 ± 5,4	4,8 ± 5,4

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 32,8% nemocných na vericiguatu a u 34,8% nemocných na placebo. Nežádoucí účinky obecně u 80,5% nemocných na vericiguatu a 81,0% nemocných na placebo. Symptomatická hypotenze se vyskytla u 9,1% nemocných na vericiguatu a u 7,9% nemocných na placebo ($p = 0,12$) a synkopa u 4,0% nemocných na vericiguatu a u 3,5% nemocných na placebo ($p = 0,30$). Vstupní systolický krevní tlak byl 121,2 mmHg na vericiguatu a 121,5 mmHg na placebo a mírně poklesl v obou skupinách. Anémie se vyskytla častěji u nemocných léčených vericiguatem (7,6% vs. 5,7%)

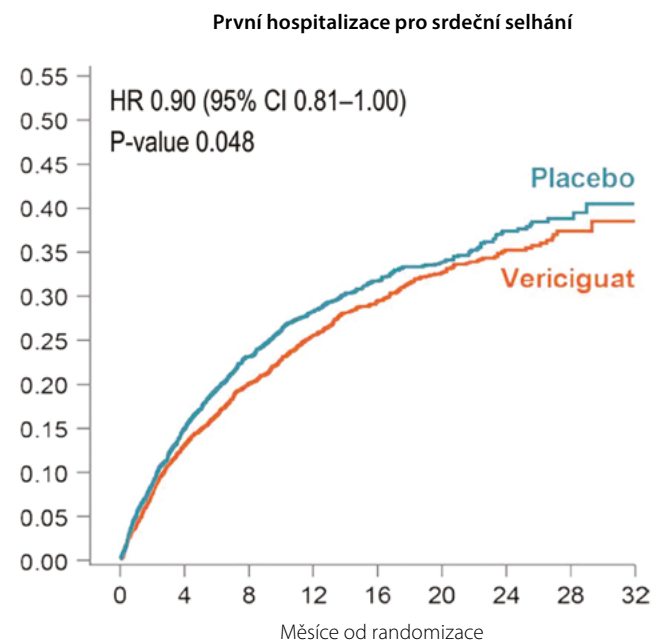
Diskuze

Studie Victoria prokázala, že nemocní se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, kteří jsou pro toto zhoršení hospitalizováni, prosperují z léčby vericiguatem a tento prospěch se začne projevovat asi za 3 měsíce od zahájení léčby. Průměrná doba sledování byla 10,8 měsíců. Bylo patrné snížení příhod o 4,2 na 100 patientských let. Na základě této kalkulace můžeme říci, že na zábranu jedné příhody je potřeba vericiguatem léčit asi 24 pacientů po dobu jednoho roku. Vericiguat snižoval riziko hospitalizací pro srdeční selhání, měl trend ke snížení kardiovaskulární mortality, celkovou mortalitu však neovlivnil. Když srovnáme studii Victoria s předchozími dvěma studii u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, tak studie Victoria měla nejtěžší nemocné, protože 41% jich bylo ve třídě NYHA III nebo IV, zatímco ve studii PARADIGM HF to bylo jen 25% a ve studii DA HF 32%. Podobně hodnoty NT-pro BNP ve studii PARADIGM HF byly 1 437 pg/ml, ve studii DAPA HF 1 608 pg/ml a ve studii Victoria 2 816 pg/ml. Hodnoty NT-proBNP ve studii Victoria hodnotila ještě subanalýza Ezekowitz, která ukázala, že efekt vericiguatu byl jasný

LITERATURA

1. Armstrong PW, Piesse B, Anstrom KJ et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *NEJM* 2020; 382(20): 1883–1893.

Obr. 3. Hospitalizace pro srdeční selhání ve studii Victoria



u nemocných s NT-proBNP < 4 000 pg/ml, o něco mírnější pro nemocné s NT-proBNP 4 000–8 000 pg/ml a prakticky žádný u nemocných s NT-proBNP > 8 000 pg/ml (2).

Studie Victoria jasně prokázala, že vericiguat u nemocných se srdečním selháním, sníženou ejekční frakcí a klinickým zhoršením zlepšuje prognózu těchto nemocných, především snižuje počet hospitalizací pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortalitu. 20. 1. 2021 byl vericiguat schválen FDA pro léčbu pacientů se symptomatickým srdečním selháním s ejekční frakcí pod 45%.

2. Ezekowitz JA, O'connor ChM, Troughton RW et al. N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide and clinical outcomes – vericiguat heart failure with reduced ejection fraction study. *JACC* 2020; 11(8): 931–939.

Rádi vám pomáháme v on-line vzdělávání

23

on-line kurzů a kongresů

160

přednášek

1340

vydaných certifikátů

7200

účastníků





ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

KONGRESY | KONFERENCE | WORKSHOPY | VZDĚLÁVACÍ CYKLY | E-LEARNING



20 akcí/rok
pod hlavičkou
SOLEN



Ing. Jana Tajovská
jednatelka a ředitelka firmy
tajovska@solen.cz / 777 577 423



ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

20letá zkušenost s organizací
spolehlivé technické zázemí
web akce na míru
včetně on-line registrace
zajištění všech tiskovin
a propagace ...

KONTAKTY

www.solen.cz



40 akcí/rok
pořádaných
na klíč



Ing. Aleš Darebník
vedoucí kongresového oddělení
darebnik@solen.cz / 777 714 671

Komentáře k analýze složení směsi flavonoidů v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC

František Kováčik, Anna Šantorová

Přípravek Diozen podroben analýze SÚKL akreditovanou laboratoří – výsledky potvrdily složení z flavonoidní směsi diosminu, hesperidinu, linarinu, isorhoifolinu a diosmetinu

Flavonoidy jsou organické chemické sloučeniny rostlinného původu patřící mezi tzv. rostlinné sekundární metabolity.

Diosmin je flavonoid, který se nejčastěji vyskytuje v citrusových plodech. Byl poprvé izolován v r. 1925 ze *Scrophularia nodosa* a v klinické praxi je využíván od roku 1969.

Diosmin má antioxidační, protinádorový, hypoglykemický, venoaktivní, protizánětlivý, neuroprotektivní a protitokový účinek, který se využívá k léčbě různých nemocí, jako jsou třeba hemoroidy, křečové žíly, žilní nedostatečnost, bérčové vředy a další.

Diosmin je Evropským lékopisem definován jako směs flavonoidů, která obsahuje „stopy“ dalších flavonoidů. Účinná látka diosmin musí splňovat minimálně 91,5% obsahu a ostatní flavonoidy, jako je například hesperidin, isorhoifolin, linarin, diosmetin a další, nesmějí překročit 8,5% obsahu.

Diosmin je po podání rychle transformován střevní flórou na formu aglykonu, diosmetinu. Délka plazmatického poločasu je 26–43 hodin, kdežto hesperidin má biologický poločas významně kratší, přibližně 3 hodiny.

Přípravek Diozen 500 mg tbl., který je na trhu od r. 2019, je přírodního původu, vyrábí se extrakcí hesperidinu (a dalších flavonoidů) z citrusových plodů, samotný diosmin je získáván procesem dehydrogenace z hesperidinu.

Indikovaný je k léčbě příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin (pocit těžkých nohou, bolest, svědění, edém, noční křeče, trofické změny, bérčový vřed) a k léčbě akutních atak hemoroidálního onemocnění.

U léčivého přípravku Diozen je v SPC uvedeno, že obsahuje mikronizovaný diosmin, což může zdánlivě působit jako monokomponentní látka, 100% mikronizovaný diosmin.

V posledních platných doporučených postupech pro léčbu žilní insuficience je uvedeno, že největší síla důkazů (1B) je pro mikronizovanou flavonoidní frakci, a naopak, že pouze čistý syntetický monokomponentní diosmin má důkazy slabé (2C).

Společnost Zentiva si koncem roku 2020 nechala vypracovat laboratorní analýzu přípravku Diozen 500 mg tbl. SÚKL certifikovanou laboratoří (Quinta Analytica).

Ke stanovení jednotlivých složek směsi flavonoidů byla použita metoda vysokoúčinné kapalinové chromatografie (UHPLC). Metoda byla použita pro analýzu dvou vzorků tablet Diozen 500 mg.

V jednotlivých vzorcích tablet léčivého přípravku Diozen 500 mg podrobených analýzou UHPLC bylo procentuální zastoupení diosminu v rozmezí 91,6–92,4%, hesperidinu 1,6–1,88%, isorhoifolinu 2,06–2,88%, linarinu 1,93–1,95% a diosmetinu 1,64–1,89%.

Analýza vyvrací spekulace a jasně dokazuje, že přípravek Diozen není monokomponentní přípravek, jak by se mohlo na první pohled zdát, ale že se jedná o flavonoidní směs diosminu, hesperidinu, isorhoifolinu, linarinu a diosmetinu.

Složení přípravku Diozen, tak jak jej prokázala laboratorní analýza SÚKL akreditovanou laboratoří, odpovídá definici diosminu dle Evropského lékopisu a z tohoto důvodu nejsou flavonoidy hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin uvedeny v SPC přípravku, ačkoliv jsou přítomny. Flavonoidní směs v přípravku Diozen je mikronizována, z čehož logicky vyplývá jasný předpoklad pro jeho klinickou účinnost.

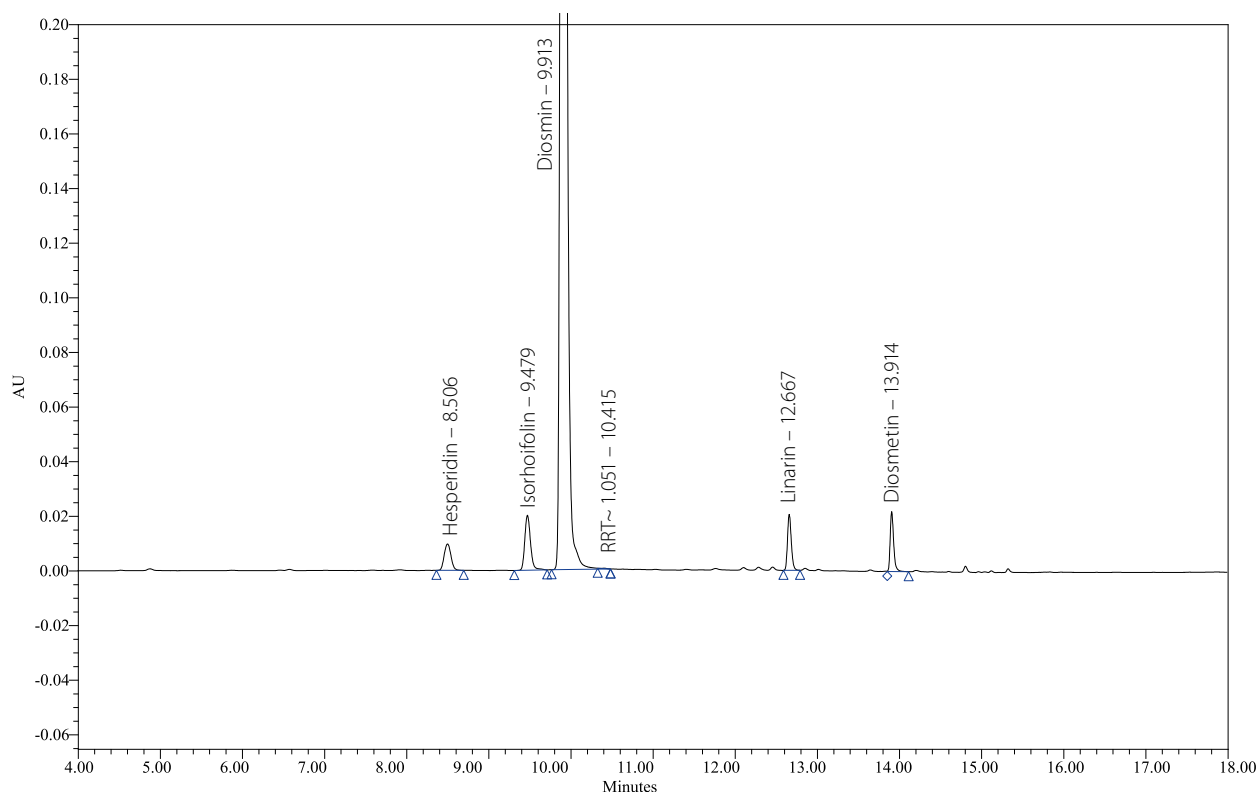
MUDr. František Kováčik

Výsledky složení tablet Diozen 500 mg

Šarže č.	Quinta č.	Obsah (mg/tbl.)				
		Diosmin	Hesperidin	Isorhoifolin	Linarin	Diosmetin
75 27 29	R1985/20	458.44	8.02	14.44	9.68	9.43
75 20 29	R1986/20	462.38	9.39	10.30	9.75	8.18

Procentuální zastoupení jednotlivých komponent: diosmin 91,6–92,4%, hesperidin 1,6–1,88%, isorhoifolin 2,06–2,88%, linarin 1,93–1,95% diosmetin 1,64–1,89%

Chromatografický záznam složení tablety Diozen 500 mg



Pohled farmaceuta na výsledky laboratorních testů složení přípravku Diozen

Diosmin patří svým farmakologickým účinkem mezi venofarmaka neboli látky ovlivňující chronickou žilní insuficienci. Mezi jeho benefity patří zlepšení žilního tonu, antioxidační a protizánětlivé účinky. Svou chemickou strukturou je diosmin řazen do skupiny flavonoidů, látek přírodního původu vyskytujících se ve víně, ovoci, čaji, kávě či zelenině. Pokud jde konkrétně o diosmin, ten je syntetizován z extraktu získaného z oplodí (slupek) pomeranče. Prvním krokem k získání účinné látky je extrakce hesperidinu a dalších flavonoidů z pomerančů. Extrahovaný hesperidin dále podstupuje chemickou reakci, při níž jsou mu odebrány dva atomy vodíku a v molekule vzniká dvojná vazba, probíhá tedy dehydrogenace a výsledným produktem je diosmin. Vzhledem k tomu, že hesperidin není jediným flavonoidem obsaženým v pomerančové kůře, a navíc chemická reakce neprobíhá stoprocentně, obsahuje tímto způsobem získaný produkt kromě diosminu i další flavonoidy s podobným účinkem (1). Jedná se o takzvané povolené nečistoty, které jsou i se svými limity definovány v příslušném článku Evropského lékopisu. Patří sem hesperidin (4,0%), isorhoifolin (3,0%), linarin (3,0%) a diosmetin (2,0%). Abychom mohli výsledný produkt nazývat diosminem, celkové množství těchto nečistot nesmí přesáhnout obsah 8,5%, obsah diosminu je tedy alespoň 91,5% (2).

Co se týče klinického využití diosminu pro rutinní podávání pacientům v léčbě chronické žilní insuficience, problémem je jeho nedostatečná absorpce z trávicího traktu po perorálním podání. Jako optimální řešení se jeví následná technologická úprava diosminu mikronizací. Jedná se o rozdrobnění na menší částice, které se lépe rozpouštějí, a účinná látka je proto rychleji a ve větší míře absorbována skrze stěvní stěnu. Že je proces mikronizace vysoce efektivní, ukazují i doporučené postupy pro léčbu chronické žilní insuficience. Zde je mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce řazena na první místo mezi venofarmaky s největší silou důkazů 1B, na rozdíl od nemikronizovaného diosminu, kde je síla důkazů 2C, tedy nízká (3).

SmPC léčivého přípravku Diozen uvádí, že účinnou látkou tohoto přípravku je mikronizovaný diosmin (4), což dle definice Evropského lékopisu znamená, že je přípravek složen z flavonoidní směsi diosminu, hesperidinu, isorhoifolinu, linarinu, diosmetinu a případně dalších flavonoidů. Přípravek Diozen je přírodního původu a prochází purifikací (přečištěním) a mikronizací. Z uvedených faktů vyplývá, že přípravek obsahuje mikronizovanou purifikovanou flavonoidní směs se specifikovaným obsahem diosminu alespoň 91,5% (zbylá procenta pak představují ostatní flavonoidy: hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin). Pro zjištění přesného obsahu jednotlivých flavonoidů v přípravku Diozen byla vypracována

analýza pomocí metody UHPLC (vysoce účinná kapalinová chromatografie), kterou provedla laboratoř certifikovaná SÚKL (Quinta Analytica s.r.o.) na dvou různých šaržích tohoto přípravku. Výsledkem analýzy bylo stanovení obsahu jednotlivých flavonoidů v těchto dvou šaržích (označených čísly 75 27 29 a 75 20 29), které bylo následující (název látky obsah šarže1/šarže2): diosmin 458,44/462,38 mg/tbl., hesperidin 8,02/9,39 mg/tbl., isorhoifolin 14,44/10,30 mg/tbl., linarin 9,68/9,75 mg/tbl. a diosmetin 9,43/8,18 mg/tbl. Uvedené výsledky jsou nezpochybnitelným potvrzením faktu, že léčivý přípravek Diozen neobsahuje pouze čistý diosmin, ale celou směs flavonoidů, jedná se tedy o mikronizovanou purifikovanou flavonoidní směs (5). Z farmakologického hlediska je zajímavé srovnání farmakokinetiky diosminu a hesperidinu. Zatímco biologický poločas diosminu je 26–43 hodin, u hesperidinu jsou to pouhé 3 hodiny (1). Vzhledem k tomu, že farmakodynamický účinek těchto dvou látek je téměř identický, vyšší obsah diosminu by mohl představovat výhodu v podobě pomalejší eliminace účinné látky, a tedy dlouhodobějšího účinku na cévní stěnu. Tyto závěry jsou však zatím pouze teoretické a dosud nebyly potvrzeny v praxi.

Jak bylo uvedeno výše, doporučené postupy pro léčbu chronické žilní insuficience řadí mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakci na první místo co se týče síly důkazů o účinku. Uvedená analýza léčivého přípravku Diozen dále vyvrací tvrzení, že by se v případě Diozenu jednalo o monokomponentní přípravek (obsahující pouze čistý diosmin) a potvrzuje, že přípravek dle všech kritérií splňuje definici doporučeného venotonika pro léčbu chronické žilní insuficience.

PharmDr. Anna Šantorová

LITERATURA

- Slíva J. Diosmin – stále důležitá modalita v léčbě žilní nedostatečnosti. Vnitř Léč 2019; 65(7–8): 525–527.
- European Pharmacopoeia 8.3. s. 4297–4298.
- Karetová D, Vojtíšková J, Sellner Švestková S, Vlachovský R. Chronické žilní onemocnění. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství [2016]. Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-80-0. s.10.
- SÚKL, 2019. SmPC Diozen.
- Quinta-Analytica s.r.o. Report number: ASR-R-ZEN-GEN-021A-20.01.

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Nezapomněli
jste si zajistit
předplatné
na rok 2021?



+



ISSN 0042-772X (print) | ISSN 1801-7592 (on-line) www.casopisvnitrolekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

1
2021
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovacca | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS/Atomindex

ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST

HLAVNÍ TÉMA
Co může internista udělat pro svého pacienta po ischemické cévní mozkové příhodě
Význam dlouhodobé monitorace EKG
Patentní foramen ovale z pohledu intervenční kardiologie

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY
Následná péče po prodělaném covidu-19 a její úskalí
Včasná a souběžná terapie dyslipidemie a hypertenze: kdy ji začít a jak udržet dlouhodobě dobrou adheřenci pacientů?
EMPEROR reduced – empagliflozin u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejection frakcí
Kdy ukončit léčbu hepatitidy B?

KOMENTÁŘE
Komentáře k analýze složení směsi flavonoidů v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC

Spojili jsme síly
Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



TIŠTĚNÝ ČASOPIS

8 čísel / rok
1040 Kč



MLADÍ LÉKAŘI
DO 35 LET

8 čísel / rok
520 Kč (50% sleva)



Elektronická verze časopisu
s dalšími články jako doplněk
každého čísla na
www.casopisvnitrolekarstvi.cz

Od roku 2020 vychází 2 významné časopisy pro internisty pod jednou hlavičkou

Vnitřní lékařství

Ročník 67, 2021, číslo 3

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH,
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s.
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297.51, 77900 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děřešová

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel: +420 734 567 855

**Vydavatel nese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat.**

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2021
je 1040 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2021 je 9,50 €.
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

Citační zkratka: Vnitř Léč.

Časopis je indexován v:

EMBASE, Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacica, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



TONANDA®

perindoprilum, amlodipinum
et indapamidum



Jednodušší léčba pro Vaše pacienty...

3

antihypertenziva¹

1

tableta¹

1x

denně¹

5

různých sil pro individuální úpravu dávky¹

90 tbl

balení bez doplatku²

TONANDA

Základní informace pro předpis léčivého přípravku:

(přípravku podle schváleného Soušumní údajů o přípravku)

Název přípravku: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg, Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg, Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg, Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg, Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg, tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 0,625 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg. **Indikace:** Přípravek Tonanda je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu indapamidem a amlodipinu, podávavými současně v této dávce. **Dávkování a způsob podání:** Tato tři kombinace dávek mají vlnitá k zachování léčby. Pokud je nutná změna dávkování, má se provést individuální úprava všech tří látek samostatně. Maximální doporučená dávka přípravku Tonanda je 8 mg/10 mg/2,5 mg denně. U starších osob a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilu snížena. Proto bude obvyklé lékové dávkování častěji monitorováno kreatininu a draslíku. Přípravek Tonanda může být podáván u pacientů s clearance kreatininu Cr_{cl} > 60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální úprava jednotlivých složek. Amlodipin není dialyzovatelný. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba přípravku Tonanda podávat s opatrností. Bezpečnost a účinnost přípravku Tonanda u dětí a dospívajících nebyla stanovena. **Perorální podání:** 1 tableta denně jako jediná dávka, užívána nejlépe ráno a před jídlem. Tablety přípravku Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg mohou být podle potřeby rozděleny na stejné dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoliv jiný inhibitor ACE, na indapamid nebo na kterýkoliv jiné sulfonamidy, na amlodipin nebo na deriváty dihydropyridinů nebo na kterékoli pomocnou látku. Anamnéza angioedému související s předchozí léčbou inhibitory ACE. Hereditární nebo idiopatický angioedém. Závažná hypotenze. Sůk (včetně kardiogenního šoku). Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), sily 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg jsou kontraindikovány u těžké a středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min). Jaterní encefalopatie. Těžká porucha funkce jater. Hypokalcémie. Obecně je tento léčivý přípravek nebezpečný v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku, které způsobují torsade de pointes. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Kojení. Vzhledem k nedostatečné terapeutické zkušenosti se tablety přípravku Tonanda nesmí používat u dialyzovaných pacientů a u pacientů s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Současné užívání přípravku Tonanda s přípravky obsahujícími alkalie je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Zvláštní upozornění:** Neutropenie/agranulocytóza, tromboticcytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. Angioedém obličeje, krk, hrtolu, rty, jazyka, hlasivkové štěrbině nebo hrudníku byl vzácně hlášen u pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Angioedém související s otokem hrudníku může být fatální. U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intenzivní angioedém. Analýzou klinické reakce během léčby bylo zjištěno, že byly zaznamenány izolované případy pacientů s pletisvými žilami obsahujícími analýzou klinické reakce při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jedním bílkovinným (včetně, vosy). Pacienti užívající inhibitory ACE během alergie (hypotenzní o níže hustotě (LOD) dešťový sulfát) prošli vzácně analýzou klinické reakce obsahující žilou. U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (např. AN 69®) a současně léčených inhibitory ACE byly zaznamenány analýzou klinické reakce. Kombinace perindoprilu a kalium šetřících diuretik se nedoporučuje. Diuretika thiazidového typu způsobují jaterní encefalopatii a fotosenzitivitu. Pozor během prvních dvou týdnů na hypotenzi a pokles objemu tekutin a elektrolytů, zejména pak u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární nedostatečností. Pacienti se srdečním selháním by měli být léčení se zvýšenou opatrností. Inhibitory ACE mají být podávány u pacientů s obstrukcí výtokového traktu levé komory s opatrností. Pozor u pacientů s inzulin-dependentním diabetem mellitem. V pravidelných intervalech se musí testovat hladinu sodíku. U některých pacientů byly pozorovány vzestup systolických koncentrací draslíku, ale i hypokalcémie, snížené vylučování vápníku močí. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Lithium. Kalium šetřící diuretika, draslíkové doplňky nebo nahradily soli s obsahem draslíku. Estramustin. Racekadrolol. Sildenafil. Enoxalimol, temsolumol, temsolumol. Nesteroidní protizánětlivé přípravky (včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové). Antidiabetika (insulin, hypoglykemizující sulfonamidy). Léky vyvolávající torsade de pointes. Jiná léčiva vyvolávající hypokalcémii (amfotericin B (i.v.), systémové glukokortikoidy (systémové podání), tetraokosáid, stimulanty laktativa). Srdceci glykosidy. Metformin. Jodované kontrastní látky. Vápník (solí). Cyklosporin. Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klaritromycin, vetapamili nebo difliazem). Inhibitory MDR1 (jako je simvastatin, temsolumol a everolimus), inhibitory CYP3A4 (např. rifampicin, thiazolidinon, Gogeprololová kyselina, Darifenacin, riluzol, Takrolimus, Simvastatin, Antidopaminergní imipraminového typu (tricyklická), neantipsychotika, Kontrastní jód, Inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klaritromycin, vetapamili nebo difliazem). Inhibitory MDR1 (jako je simvastatin, temsolumol a everolimus), inhibitory CYP3A4 (např. rifampicin, thiazolidinon, Gogeprololová kyselina, Darifenacin, riluzol, Takrolimus, Simvastatin, Antidopaminergní imipraminového typu (tricyklická), neantipsychotika, Kontrastní jód, Inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klaritromycin, vetapamili nebo difliazem). Zlato. **Těhotenství a laktace:** Přípravek Tonanda se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Tonanda je kontraindikován během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení vozidel nebo obsluhování strojů by se měl vztah v duševní obsáhy výskyt závratí nebo únavy. **Nežádoucí účinky:** během léčby byly pozorovány následující časté (<1/100 až <1/10) nežádoucí účinky: somnolence, závrať, bolest hlavy, parestezie, vertigo, poruchy vidění, tinnitus, palpitace, zrudnutí kůže, hypotenze (a účinný vztlak při k hypotenzí), dyspnoe, kašel, bolest břicha, nevolnost, zvracení, dyspepsie, suchá v ústech, dysgucie, porucha chuti, změna zraku, přejem, zácpa, anorexie, pruritus, vyrážka, makulopapulární erupce, otok konžunktiv, svalové křeče, edém, perleťní edém, únava, astenie. **Balení:** včesky sily po 30 a 90 tabletek. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplným zněním SPC přípravku.

Datum poslední revize textu SPC: 24.7.2020.

Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d. d., Novo mesto, Slovensko.

Registrační číslo: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg: S8/346/14-C; Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg: S8/347/14-C; Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg: S8/348/14-C; Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg: S8/349/14-C; Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg: S8/350/14-C.

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Největší veřejná informační služba: tel./fax: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/leiva-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/79
180 00 Praha 8 - Karlín
Tel. +420 221 115 115
www.krka.cz



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality.

1. SPC Tonanda

2. Aktuálně platný ceník KRKA, platný od 1.5.2021, dostupný na vyžádání.

Vnitřní lékařství

E-3

2021
ROČNÍK 67



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Rituximab v léčbě primárních glomerulopatií – naše zkušenosti

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Diferenciální diagnóza: „primární“ nebo sekundární diabetes aneb má význam u pacientů s diabetes mellitus 2. typu skrývat Cushingův syndrom?

Biomarker GDF-15 v kardiologii

Transformace IgM-MGUS do Waldenströmovy makroglobulinemie u 2 z 6 pacientů v průběhu léčby syndromu Schnitzlerové

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Recidivující asfyktická zástava oběhu – neobvyklá manifestace SLE

Liver cirrhosis and pregnancy: a case report and review of literature

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovača |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Rituximab v léčbě primárních glomerulopatií – naše zkušenosti

Rituximab in the treatment of primary glomerulopathies – our experience

Karol Graňák, Matej Vnučák, Margaréta Pytliaková, Ludovít Laca, Marián Mokáň, Ivana Dedinská - - - - - E3

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Diferenciální diagnóza: „primární“ nebo sekundární diabetes aneb má význam u pacientů s diabetes mellitus 2. typu skrínovat Cushingův syndrom?

Differential diagnosis: „primary“ or secondary diabetes – should Cushing’s syndrome be routinely screened in the patients with type 2 diabetes mellitus?

Karolína Melicharová, Ludmila Brunerová, Jana Urbanová, Jan Brož - - - - - E8

Biomarker GDF-15 v kardiologii

Biomarker GDF-15 in cardiology

Štěpán Havránek, Josef Marek - - - - - E11

Transformace IgM-MGUS do Waldenströmovy makroglobulinemie u 2 z 6 pacientů v průběhu léčby syndromu Schnitzlerové

Transformation of IgM-MGUS into Waldenström’s macroglobulinemia in two of six patients treated for Schnitzler’s syndrome

Zdeněk Adam, Miroslav Tomáška, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Marta Krejčí, Zdeněk Král, Zuzana Adamová, Sabina Ševčíková, Luděk Pour, Martin Štork, Martin Krejčí, Viera Sandecká - - - - - E15

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Recidivující asfyktická zástava oběhu – neobvyklá manifestace SLE

Recurrent respiratory arrests – an unusual manifestation of SLE

Adam Lukáč, Hana Matějovská Kubešová - - - - - E24

Liver cirrhosis and pregnancy: a case report and review of literature

Jaterní cirhóza a těhotenství: kazuistika a přehled literatury

Veronika Zvárová, Jiří Dolina, Michal Šenkyřík, Radek Kroupa, Lubomíra Horňáková, Petr Jabandžiev, Štěpán Hrabovský, Marta Číhalová, Jakub Hustý, Kornelia Mytsak, Lumír Kunovský - - - - - E28

KOMENTÁŘE / COMMENTARIES

Komentář k článku Co může internista udělat pro svého pacienta po ischemické cévní mozkové příhodě

Vnitř Lek 2021; 67(1): 7-14

Co může diabetolog udělat pro svého pacienta po iCMP?

How can a diabetologist help a patient after ischemic stroke?

Jan Brož, Jana Malinová, Barbora Pelechová, Jana Urbanová, Ludmila Brunerová - - - - - E33

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Zkušenost s péčí o pacienty s covidem-19 ve Velké Británii

COVID-19 patient care experience in the U.K.

Bashar Aldhoon - - - - - E35

MEDICÍNA A PRÁVO / MEDICINE AND LAW

Právní aspekty aplikace střevního mikrobiomu

Legal aspects of intestinal microbiome application

Šárka Špeciánová - - - - - E41

ZPRÁVA Z KONGRESU / MEETING REPORT

Evropský a světový kongres o hypertenzi 2021

The ESH-ISH ON-AIR Joint Meeting 2021

Michal Fejfuša - - - - - E47

Rituximab v liečbe primárnych glomerulopatií – naše skúsenosti

Karol Graňák¹, Matej Vnučák¹, Margaréta Pytliaková², Ľudovít Laca¹, Marián Mokáč³, Ivana Dedinská¹

¹Chirurgická klinika a Transplantačné centrum, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského

²Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského

³I. interná klinika, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského

Úvod: Od roku 2012, keď iniciatíva „The Kidney Disease: Improving Global Outcomes publikovala prvé odporúčania pre manažment a liečbu glomerulárnych chorôb, došlo k enormnému pokroku v porozumení patogenézy, identifikácii nových diagnostických biomarkerov a liečbe týchto ochorení. Rituximab sa stal liečebnou možnosťou so sľubným efektom u pacientov s primárnymi chorobami glomerulov, čo potvrdzujú viaceré klinické štúdie, kde viedol k významnej redukcii proteinúrie a zníženiu incidencie relapsov základného ochorenia. V práci prezentujeme naše skúsenosti s liečbou rituximabom.

Materiál a metódy: Retrospektívne sme analyzovali 9 pacientov s primárnou glomerulopatiou rezistentnou na štandardnú imunosupresívnu liečbu, u ktorých bol podaný rituximab ako *rescue* liečba. Vyhodnotili sme vplyv indukčnej liečby rituximabom na vývoj kvantitatívnej proteinúrie (KVPÚ).

Výsledky: Vyhodnotením 24 hodinovej KVPÚ pred začatím liečby a po jej ukončení sme v našej skupine pacientov dokázali štatisticky signifikantný pokles KVPÚ ihneď po poslednej dávke rituximabu. Nezaznamenali sme významnú zmenu obličkových funkcií.

Záver: Rituximab predstavuje účinnú alternatívu v terapeutických postupoch primárnych glomerulopatií, obzvlášť v prípadoch rezistencie na štandardnú imunosupresívnu liečbu, s čím sa stotožňujú aj nami prezentované klinické skúsenosti.

Kľúčové slová: primárna glomerulopatia, proteinúria, rituximab.

Rituximab in the treatment of primary glomerulopathies – our experience

Introduction: Since 2012, when The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) initiative published the first recommendations for the management and treatment of glomerular diseases, there has been enormous progress in understanding pathogenesis, identifying new diagnostic biomarkers and treating these diseases. Rituximab had become a promising treatment option in patients with primary glomerular disease, as confirmed by several clinical studies, where it has led to a significant reduction in proteinuria and a reduction in the incidence of relapses of the underlying disease. In this work we present our experiences with rituximab treatment.

Materials and methods: We retrospectively analyzed 9 patients with primary glomerulopathy resistant to standard immunosuppressive therapy who received rituximab as rescue treatment. We evaluated the effect of rituximab induction treatment on the development of quantitative proteinuria.

Results: By evaluating the 24-hour proteinuria before and after treatment, we demonstrated a statistically significant decrease in proteinuria in our group of patients immediately after the last dose of rituximab. We did not notice a significant change in renal function.

Conclusion: Rituximab represents an effective alternative in the treatment of primary glomerulopathies, especially in cases of resistance to standard immunosuppressive therapy, which is shared by the clinical experience presented by us.

Key words: primary glomerulopathy, proteinuria, rituximab.

Zoznam skratiek

ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibody – protilátka proti cytoplazme neutrofilov
 anti-PLA2R – protilátky proti receptorom pre fosfolipázu A2
 CB – celkové bielkoviny
 CKD-EPI – chronic kidney disease – epidemiology collaboration
 CNI – calcineurin inhibitor – kalcineurínový inhibítor
 eGFR – estimated glomerular filtration rate – glomerulárna filtrácia
 FSGS – fokálno-segmentálna glomeruloskleróza
 CHCHO – chronická choroba obličiek
 CHKaTC – Chirurgická klinika a Transplantačné centrum
 Ig – imunoglobulín
 KDIGO – the kidney disease: improving global outcomes
 KVPÚ – kvantitatívna proteinúria
 MENTOR – Membranous Nephropathy Trial of Rituximab
 MMF – mykofenolát mofetil
 MPGN – membráno-proliferatívna glomerulonefritída
 TAC – tacrolimus – takrolimus
 THSD7A – protilátky proti doméne trombospondínu typu I obsahujúcej proteín 7A
 TO – transplantácia obličky
 UNM – Univerzitná nemocnica Martin

Úvod

Od roku 2012, keď iniciatíva „The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) publikovala prvé odporúčania pre manažment a liečbu glomerulárnych chorôb, došlo k enormnému pokroku v porozumení patogenézy, identifikácii nových diagnostických biomarkerov a liečbe týchto ochorení (1). Napríklad, už ich nie je možné viac aplikovať v prípade idiopatickej membránovej nefropatie, ako vyplýva zo záverov pracovnej skupiny KDIGO 2019. Tento fakt vychádza z objavu nových autoprotilátok proti receptorom pre fosfolipázu A2 (anti-PLA2R), ktoré umožňujú monitoring ochorenia, ako aj z výsledkov recentných klinických štúdií, komparatívnych kohortových štúdií a meta-analýz (2). Pravdepodobne najviac prelomovou z nich bola štúdia MENTOR (Membranous Nephropathy Trial of Rituximab) porovnávajúca rituximab a cyklosporín A, ktorá poukázala na nadradenosť liečby rituximabom v účinnosti a bezpečnosti (3).

Membránová nefropatia je najčastejšou príčinou nefrotického syndrómu v kaukazskej rase, ktorá v 40 až 50 % prípadov progreduje v priebehu 10 rokov do terminálneho štádia chronickej choroby obličiek (CHCHO) (4). Celkovo 70 až 80 % týchto pacientov má cirkulujúce protilátky anti-PLA2R a 1 až 3 % má protilátky proti doméne trombospondínu typu I obsahujúcej proteín 7A (THSD7A) (5, 6). Podľa KDIGO odporúčaní je indikovaná imunosupresívna liečba po úvodnej podpornej terapii v prípade perzistujúceho nefrotického syndrómu (7). Jednou z možností je podávanie glukokortikoidov v alternujúcom režime a cyklofosfamidu, ktoré sa však spájajú s klinicky významnými nežiaducimi účinkami (2). Druhou efektívnou možnosťou, preferovanou v USA a Kanade, sú kalcineurínové inhibitory (CNI – calcineurin inhibitors). Ich ukončenie je však asociované so zvýšenou incidenciou relapsu aktívnej nefropatie (8). V prípade membránoproliferatívnej

glomerulonefritídy (MPGN) je podľa súčasných odporúčaní zvažovaná liečba kortikoidmi, cytotoxickými preparátmi s alebo bez plazmaferézy v štádiu nefrotickej proteinúrie s poklesom renálnych funkcií. Pre použitie mykofenolát mofetilu (MMF), cyklosporínu A a takrolimu sú dostupné len obmedzené klinické dáta, a v konečnom dôsledku sa zdá byť celkový benefit štandardnej imunosupresívnej terapie pri MPGN značne limitovaný a kvalita evidencie je slabá (9). Častým glomerulárnym ochorením je fokálno-segmentálna glomeruloskleróza (FSGS), ktorá je identifikovaná v 35 % biopsických nálezov u dospelých s idiopatickým nefrotickým syndrómom (10). U pacientov po transplantácii obličky (TO) je spojená s vysokou mierou rekurencie v štepe. Recentná multicentrická medzinárodná štúdia TANGO zistila 32 % incidenciu rekurencie FSGS v transplantovanej obličke s následnou mierou straty funkcie štepu 39 % (11). Primárnou liečbou je podávanie kortikoidov, v prípade kontraindikácie CNI. Steroid-rezistentná forma FSGS je častá, vyskytuje sa v 40–60 % prípadov, indikované sú CNI alebo iné alternatívne preparáty ako cyklofosamid alebo MMF (10).

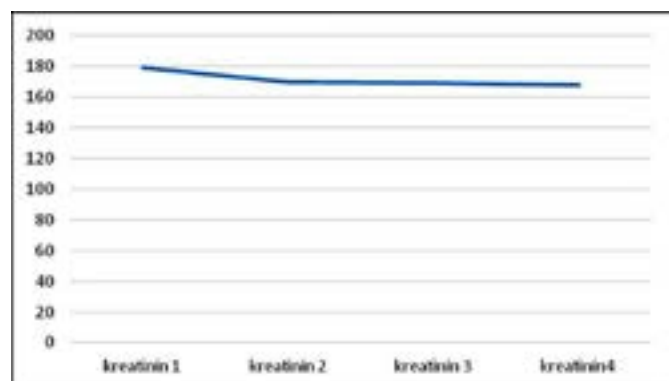
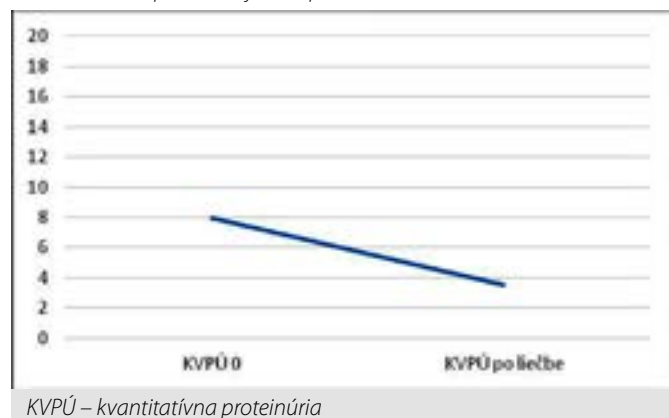
V posledných rokoch sa v manažmente glomerulárnych chorôb upriamila pozornosť na biologickú liečbu namierenú voči B lymfocytom. Rituximab je monoklonálna protilátka viažúca sa na CD20 receptor na povrchu nezrelých, zrelých a aktivovaných B buniek, avšak nie na kmeňových a plazmatických bunkách (12). Účinok je preto selektívnejší v porovnaní s cyklofosamidom (3). Rituximab sa tak stal liečebnou možnosťou so sľubným efektom u pacientov s primárnymi chorobami glomerulov ako FSGS, idiopatická membránová nefropatia a systémových autoimunitných ochorení s postihnutím obličiek, čo potvrdzujú viaceré klinické štúdie, kde viedol k významnej redukcii proteinúrie a zníženiu incidencie relapsov základného ochorenia (9). V tejto práci prezentujeme naše skúsenosti s rituximabom v terapii primárnych glomerulopatií.

Materiál a metódy

Retrospektívne sme analyzovali dospelých pacientov s primárnou glomerulopatiou, ktorým bola podaná liečba rituximabom cestou hospitalizácie na Chirurgickej klinike a Transplantačnom centre Univerzitnej nemocnice v Martine (CHKaTC UNM). Podanie rituximabu bolo u pacientov indikované ako **rescue** liečba pri zlyhaní štandardnej imunosupresívnej terapie. Rituximab bol aplikovaný u každého pacienta v dávke 375 mg/m² 4 krát v týždenných odstupoch. Podávanie prebiehalo formou krátkej hospitalizácie pre riziko syndrómu z uvoľnenia cytokínov. U každého pacienta sme zaznamenali pohlavie, vek, základnú diagnózu, typ imunosupresívnej liečby. Z laboratórnych parametrov sme pri každej návšteve zaznamenali hodnotu sérového kreatinínu, glomerulárnej filtrácie (eGFR – estimated glomerular filtration rate) stanovenej pomocou formuly *chronic kidney disease – epidemiology collaboration* (CKD-EPI), krvný obraz. Pred začatím a po ukončení celej liečby sme stanovili hodnotu kvantitatívnej proteinúrie z 24 hodinového zberu moču, hodnotu sérového albumínu a celkových bielkovín.

Výsledky

Do sledovania boli zaradení celkovo 9 pacienti, z toho boli 8 muži a jedna žena. Priemerný vek pacientov bol 49,7 ± 11,6 rokov. Z hľa-

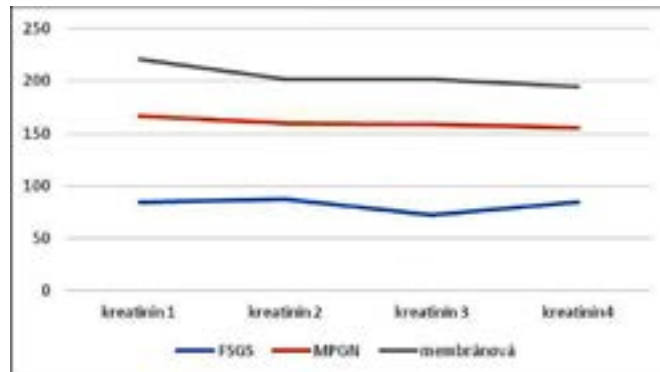
Graf 1. Vývoj priemernej hodnoty kreatinínu počas sledovaného obdobia bez závislosti od typu glomerulárnej choroby**Graf 3.** Pokles priemernej KVPÚ po liečbe rituximabom

KVPÚ – kvantitatívna proteinúria

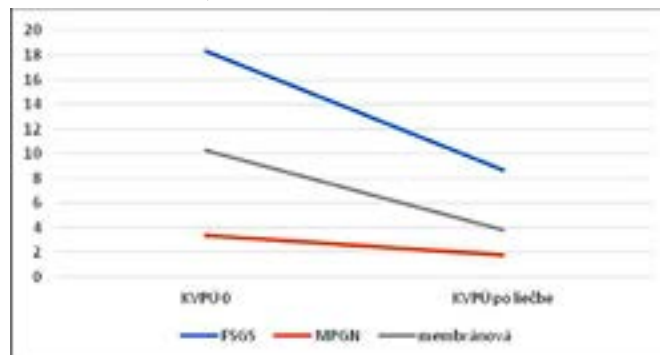
diska základnej diagnózy malo 5 pacientov histologicky potvrdenú membránovú glomerulopatiu, 4 pacienti MPGN a jeden pacient FSGS. Všetci pacienti boli nastavení na imunosupresívnej liečbe, každý z nich užíval kortikoidy (prednizón alebo metylprednizolón), pričom traja pacienti ho dostávali formou monoterapie, štyria pacienti dostávali kombinovanú liečbu s MMF, jeden s cyklosporínom A a jednému bol aplikovaný cyklofosamid. V tabuľke 1 sú zaznamenané hodnoty kreatinínu, eGFR, KVPÚ, sérového albumínu a celkových bielkovín u všetkých pacientov počas sledovaného obdobia. Stanovili sme priemernú hodnotu kreatinínu počas každej kontroly pre celý súbor a následne v závislosti od typu glomerulárnej choroby. Zistili sme, že v priebehu liečby nedošlo k významnej zmene obličkových funkcií vyplývajúcich z hodnôt sérového kreatinínu a vypočítanej eGFR (graf 1 a 2). Vyhodnotením 24 hodinovej KVPÚ pred začatím liečby a po jej ukončení sme v našej skupine pacientov dokázali štatisticky významný pokles KVPÚ ihneď po poslednej dávke rituximabu (graf 3). K poklesu KVPÚ došlo pri všetkých troch typoch glomerulárnej choroby (graf 4). V tomto čase sme zaznamenali vzostup hodnôt sérového albumínu a celkových bielkovín u všetkých sledovaných pacientov (tabuľka 1).

Diskusia

V analýze našich pacientov sme zistili, že liečba rituximabom viedla k štatisticky významnej redukcii 24 hodinovej KVPÚ a to ihneď po absolvovaní mesačného terapeutického režimu. Zároveň sme u týchto

Graf 2. Vývoj priemernej hodnoty kreatinínu počas sledovaného obdobia v závislosti od typu glomerulárnej choroby

FSGS – fokálne-segmentálna glomeruloskleróza, MPGN – membránoproliferatívna glomerulonefritída

Graf 4. Graf 4 Pokles KVPÚ po liečbe rituximabom v závislosti od typu glomerulárnej choroby

KVPÚ – kvantitatívna proteinúria, FSGS – fokálne-segmentálna glomeruloskleróza, MPGN – membránoproliferatívna glomerulonefritída

pacientov nezaznamenali zmenu renálnych funkcií na základe vývoja sérového kreatinínu a eGFR.

Efektivita a bezpečnosť rituximabu bola najlepšie preukázaná v skupine pacientov s primárnou membránovou nefropatiou. V roku 2017 boli publikované výsledky francúzskej multicentrickej randomizovanej štúdie GEMRITUX porovnávajúcej rituximab so štandardnou antiproteinurickou liečbou. Z celkovej vzorky 75 pacientov dostávala polovica 6 mesačnú štandardnú neimunosupresívnu liečbu, druhej polovici bol infúzne aplikovaný rituximab v dávke 375 mg/m² 2 krát s týždňovým odstupom. Analýza nedosiahla primárny cieľ, kedy po 6 mesiacoch liečby nebol prítomný rozdiel v navodení parciálnej alebo kompletnej remisie proteinúrie medzi liečebnými režimami. *Post hoc* vytvorená observačná fáza však preukázala významne vyšší počet remisii v skupine s rituximabom v 17 mesiaci (13). Dôležité závery priniesla minulý rok štúdia MENTOR, ktorá porovnávala rituximab a cyklosporín A u dospelých s idiopatickou membránovou nefropatiou. Randomizovala 130 pacientov s proteinúriou ≥ 5 g/deň napriek 3 mesačnej blokade systému renín-angiotenzín-aldosterón na skupinu liečenú orálnym cyklosporínom A po dobu 12 mesiacov a skupinu, ktorej boli podané dve infúzie rituximabu, každá 1 000 mg, s odstupom 14 dní. V prípade parciálnej odpovede v 6 mesiaci sa liečba rituximabom zopakovala. Táto analýza preukázala, že liečba rituximabom bola non-inferiorna k liečbe cyklosporínom v navodení

Tab. 1. Základné laboratorné markery počas sledovaného obdobia

	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3	Pacient 4	Pacient 5	Pacient 6	Pacient 7	Pacient 8	Pacient 9
kreatinín 1 (μmol/l)	84	179	233	162	67	179	457	170	81
kreatinín 2 (μmol/l)	87	167	248	157	64	107	487	131	83
kreatinín 3 (μmol/l)	72	151	275	172	70	108	465	124	83
kreatinín 4 (μmol/l)	84	182	178	195	65	111	474	127	96
eGFR 1 (ml/min/1.73 m ²)	100	41	30	39	90	45	11	36	94
eGFR 2 (ml/min/1.73 m ²)	96	45	28	41	96	83	10	50	91
eGFR 3 (ml/min/1.73 m ²)	111	51	34	37	85	82	11	53	91
eGFR 4 (ml/min/1.73 m ²)	100	41	42	32	94	80	10	51	76
KVPÚ 0 (g/24 hodín)	18,315	3,78	4,93	2	2,71	3,34	10,8	5,77	21,45
KVPÚ po liečbe (g/24 hod)	8,67	3,65	0,84	1	1,96	1,2	5,06	4,3	4,5
albumín pred (g/l)	16,5	30,4	31,7	33	30	14,2	32,1	14,5	15,4
albumín po (g/l)	24,9	34,5	41,1	33,4	32,2	31,9	38,8	18,5	19,9
CB pred (g/l)	33,1	49,2	55,5	50,3	49,2	37,9	52,9	34,9	33,4
CB po (g/l)	46,1	52,8	64,9	50,9	53,7	48	65	36,5	38,7

eGFR – glomerulárna filtrácia, KVPÚ – kvantitatívna proteínúria, CB – celkové bielkoviny

kompletnej alebo parciálnej remisie v 12 mesiaci a bola superiorna v udržaní remisie v 24 mesiaci (3). V blízkej dobe očakávame výstupy zo štúdie STARMEN porovnávajúcu, aktuálne prvo-líniovú liečbu, cyklofosfamid spoločne so steroidom (Ponticelliho schéma) s kombináciou rituximabu s takrolimom (TAC – tacrolimus) a štúdie RI-CYCLO hodnotiacu bezpečnosť a efektívnosť rituximabu verzus cyklofosfamid/steroid (14, 15). Tie môžu byť podkladom pre obmedzenie alkalyzujúcich preparátov ako prvo-líniovej liečby, ktoré sú typické vysokým výskytom vážnych nežiaducich účinkov.

Rituximab sa zdá byť efektívny v liečbe imunoglobulin (Ig)-asociovej MPGN, obzvlášť u tých prípadov, ktoré sú spojené s monoklonálnou gamapatiou, chronickou lymfocytovou leukémiou a kryoglobulinémiou, avšak limitáciu môžu predstavovať nežiaduce účinky, predovšetkým infekčné. Na druhej strane u C3 glomerulopatie asociovej s komplementom a chorobe denzných depozitov viaceré práce nepreukázali efektívnosť tejto liečby (9). V prípade FSGS je použitie rituximabu u steroid-rezistentnej formy zdokumentované iba v kazuistikách a malých nekontrolovaných sériách prípadov (10). Dostupné dáta ukazujú, že môže byť účinný v liečbe rekurentnej FSGS po TO, avšak pre potvrdenie sú potrebné randomizované klinické štúdie. Okrem toho boli títo pacienti zvyčajne liečení kombináciou preparátov a preto ťažko s presnosťou určiť efektívnosť špecifického lieku (16, 17). Z ostatných typov glomerulárnych chorôb priniesli posledné roky dôležité výsledky v liečbe rituximabom pri lupusovej nefritíde. Komparatívna Indická štúdia na vzorke 222 pacientov s biopticky verifikovanou lupusovou nefritídou priamo porovnávala nízko-dávkovaný, vysoko-dávkovaný cyklofosfamid, MMF a rituximab v indukčnej liečbe. Autori potvrdili, že vysoko-dávkovaný cyklofosfamid a rituximab predstavujú najefektívnejšie terapeutické stratégie v tejto skupine pacientov, pričom rituximab bol obzvlášť efektívny v liečbe relabujúcej formy (18). Efektívnosť v liečbe ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody – protilátky proti cytoplazme neutrofilov)-asociovej vaskulitídy bola potvrdená už v roku 2010 multicentrickou randomizovanou dvojito-zaslepenou štúdiou na 197 ANCA pozitívnych pacientoch s Wegenerovou granulomatózou

alebo mikroskopickou polyangitídou, liečba rituximabom bola non-inferiorna k cyklofosfamid v navodení remisie a pravdepodobne nadradená pri relabujúcom ochorení (19). Aktuálne u nás disponujú oficiálnou indikáciou na liečbu rituximabom práve pacienti s ANCA-asociovanou vaskulitídou.

V našej analýze je limitáciou malá vzorka liečených pacientov a heterogenita súboru z hľadiska typu glomerulárnej choroby. Okrem toho sme zaznamenali navodenie remisie nefrotickej proteinúrie iba v prvom mesiaci keď bola ukončená liečba rituximabom, pričom sme nesledovali schopnosť udržania navodenej remisie a riziko relapsu z dlhodobšieho hľadiska.

V našej skupine pacientov sme podávali rituximab v dávke 375 mg/m² 4 krát v týždenných odstupoch. Alternatívnym režimom je podanie 1 gramu v 1. a 15. deň s možným opätovným podaním 1 gramu za 6 mesiacov. Na našom pracovisku používame originálny preparát a pre nedostupnosť nevyšetrujeme jeho hladinu a prítomnosť protilátok proti rituximabu v krvi pacientov. Pred začatím liečby je dôležité sérologicky vylúčiť prítomnosť nepoznanej hepatitídy B, C a tuberkulózy (HBsAg, anti-HCV, Quantiferon). Počas liečby sme u pacientov nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky rituximabu. Po absolvovaní mesačnej liečby boli pacienti nastavení na kombinovanú imunosupresiu, konkrétne jeden na kombináciu TAC + MMF + steroid, 3 na TAC + steroid a 5 na MMF + steroid. Každému pacientovi bol po podaní 1. dávky rituximabu nasadený trimetoprim-sulfametoxazol na 6 mesiacov ako prevencia pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii*.

Záver

Na základe dostupných dát možno konštatovať, že rituximab predstavuje účinnú alternatívu v terapeutických postupoch primárných glomerulopatií, obzvlášť v prípadoch rezistencie na štandardnú imunosupresívnu liečbu. S týmto tvrdením sa stotožňujú aj nami prezentované klinické skúsenosti. V blízkom čase možno dokonca očakávať, že vo vybraných skupinách, ako napríklad primárna membránová nefropatia alebo lupusová nefritída, bude tvoriť súčasť prvo-líniovej indukčnej liečby.

LITERATÚRA

1. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019; 95(2): 268–280.
2. Rojas-Rivera JE, Carriazo S, Ortiz A. Treatment of idiopathic membranous nephropathy in adults: KDIGO 2012, cyclophosphamide and cyclosporine A are out, rituximab is the new normal. *Clin Kidney J.* 2019; 12(5): 629–638.
3. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 381(1): 36–46.
4. Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66: 1199–1205.
5. Beck LH jr, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11–21.
6. Tomas NM, Beck LH jr, Meyer-Schwesinger C et al. Trombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Eng J Med* 2014; 371: 2277–2287.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139–274.
8. Alfaadhel T, Cattran D. Management of membranous nephropathy in Western countries. *Kidney Dis (Basel)* 2015; 1: 126–137.
9. Rudnicki M. Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 2180508.
10. Beaudreuil S, Lorenzo HK, Elias M et al. Optimal management of primary focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017; 10: 97–107.
11. Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15(2): 247–256.
12. Němec P. Rituximab (MabThera®) – nový biologický lék v terapii revmatoidní artritidy. *Vnitř Lek* 2007; 53(11): 1199–1210.
13. Dahan K, Debiec H, Plaisier E et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(1): 348–358.
14. Rojas-Rivera J, Fernández-Juárez G, Ortiz A et al. A European multicentre and open-label controlled randomized trial to evaluate the efficacy of Sequential treatment with TAcrolimus-Rituximab versus steroids plus cyclophosphamide in patients with primary Membranous Nephropathy: the STARMEN study. *Clin Kidney J* 2015; 8: 503–510.
15. Scolari F. Rituximab versus steroids and cyclophosphamide in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (RI-CYCLO) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03018535> (6 August 2019, date last accessed).
16. Tsagalidis G, Psimenou E, Nakopoulou L et al. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs.* 2011; 35(4): 420–425.
17. Cho JH, Lee JH, Park GY et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with a low dose rituximab in a kidney transplant recipient. *Ren Fail.* 2014; 36(4): 623–626.
18. Goswami RP, Sircar G, Sit H et al. Cyclophosphamide versus mycophenolate versus rituximab in lupus nephritis remission induction. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* *J Clin Rheumatol.* 2019; 25(1): 28–35.
19. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-Associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3): 221–232.

Víte, že v našich odborných časopisech už vyšla spousta recenzovaných článků o covidu-19 ?

Akutní infekce horních cest dýchacích a jejich management / Akutní respirační infekce – symptomatická samoléčba u dospělých / Mohou sérologické metody pomoci při diagnostice covid-19 v případě opakované falešné negativity výsledku PCR testu? / Nejčastější chyby při používání osobních ochranných pomůcek / Koagulopatie asociovaná s onemocněním covid-19 / Etické konotace léčby onemocnění covid-19 / Molekula erdostein společnosti Recipharm byla s pozitivním výsledkem testována jako součást léčby pacientů s covid-19 / Antioxidační a bronchoprotektivní účinek erdosteinu / Suplementácia vitamínu D ako dôležitý faktor v prevencii a liečbe ochorenia covid-19: aké máme dôkazy? / Akutní infekce, žilní trombóza a doporučená tromboprolaxe / Zpráva z TCT 2020 / Pětileté zkušenosti z ECMO programu regionálního kardiocentra bez kardiochirurgie / Jsou vakcíny bezpečné? ...

www.solen.cz →



Jde o zásadní téma přesahující jednotlivé lékařské specializace, a proto jsme články shromáždili pěkně pohromadě na jednom místě, abyste o žádný důležitý text nepřišli.

Diferenciální diagnóza: „primární“ nebo sekundární diabetes aneb má význam u pacientů s diabetes mellitus 2. typu skrínovat Cushingův syndrom?

Karolína Melicharová¹, Ludmila Brunerová², Jana Urbanová², Jan Brož¹

¹Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

²Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Cushingův syndrom (CS) je nepříliš časté onemocnění s přibližnou populační prevalencí 40 pacientů/1 milion obyvatel. Prevalence CS je však pravděpodobně vyšší mezi pacienty s diabetes mellitus (DM). U pacientů s DM randomizovanými do studií z ambulantních provozů, u nichž lze předpokládat lepší kontrolu diabetu a nižší výskyt komplikací, byl subklinický CS potvrzen u 0–2,9%. U pacientů, kteří byli v době randomizace hospitalizováni, se CS vyskytoval v 2–9,4%. Na základě dostupných dat není v tuto chvíli plošný skrínink CS u pacientů s DM 2. typu doporučován. Přesto je třeba na CS i v jeho subklinické podobě myslet jako na možnou příčinu diabetu, a to u pacientů s hypertenzí, obezitou, mikrovaskulárními komplikacemi, dlouhodobě špatnou kompenzací onemocnění či při nutnosti neobvykle vysokých dávek inzulínu, zejména pak při kombinaci těchto faktorů. Samozřejmostí je hormonální vyšetření pacientů se zachyceným incidentalomem nadledviny.

Klíčová slova: Cushingův syndrom, diabetes mellitus, skrínink, incidentalom nadledviny.

Differential diagnosis: „primary“ or secondary diabetes – should Cushing’s syndrome be routinely screened in the patients with type 2 diabetes mellitus?

Cushing’s syndrome is a rare disease with the population prevalence about 40 patients per 1 million inhabitants, the number among patients with diabetes mellitus (DM) is probably higher. The screening of CS among the DM patients showed the prevalence between 0–2.9% in the groups of outpatients and 2–2.9% among the patients admitted to the hospital at the time of randomization. The routine screening of CS among patients with type 2 DM is not recommended at the moment. Nevertheless, the possibility of CS should be taken into the account mainly in patients with hypertension, obesity, microvascular complications, bad level of metabolic control or high insulin doses, especially, if more of these features are present. A hormonal profile of patients with adrenal incidentaloma should be evaluated.

Key words: Cushing’s syndrom, diabetes mellitus, screening, adrenal incidentaloma.

Úvod

Cushingův syndrom (CS) je soubor příznaků způsobený nadbytkem glukokortikoidů v organismu. Jeho diagnostika probíhá ve dvou krocích, v prvním je třeba potvrdit endogenní hyperkortizolismus spojený s patologickou nadprodukcí kortizolu či ACTH. Existují totiž klinické situace, u kterých se může vyskytovat zvýšená hladina kortizolu bez klinických příznaků (např. stres, malnutrice, mentální anorexie ad.), ale

také stavy, při nichž krom hyperkortizolismu mohou být přítomny i některé klasické klinické projevy CS (alkoholismus, psychické poruchy jako deprese apod., těhotenství, morbidní obezita, špatně kompenzovaný diabetes mellitus). Iničiální testování Cushingova syndromu zahrnuje tyto testy: volný močový kortizol (UFC), pŕlnoční slinný kortizol, 1-mg dexametasonový supresi test (DST), případně dvoudenní nízkodávkový DST (2 mg/48 hodin).

Při konkordantní pozitivitě dvou různých testů by se mělo přistoupit ke druhému kroku – tedy určení příčiny Cushingovy choroby. Pokud jsou výsledky ze dvou různých testů konkordantně negativní, další vyšetřování hyperkortizolismu již doporučováno není (s výjimkou suspekce na velmi vzácný cyklický Cushingův syndrom).

Při volbě vhodného testu je třeba si uvědomit, že některé současně podávané léky mohou interferovat s diagnostickými testy (např. induktoři cytochromu CYP3A4, jako např. karbamazepin či pioglitazon, které urychlí metabolismus dexametasonu a mohou tak vést k falešně vyšším výsledkům; nebo naopak inhibitory CPA3A4 jako fluoxetin, diltiazem, itrakonazol, které zpomalí metabolismus dexametasonu a mohou tak vést k falešně nízkým výsledkům; dále léky, které zvýšením produkce cortisol-binding proteinu/CBG, typicky estrogenu, mohou falešně zvýšit hladiny kortizolu; také některé léky či látky mohou zvyšovat výsledky UFC, jako např. karbamazepin, fenofibrát, některé syntetické steroidy; a konečně inhibitory 11-beta hydroxysteroidní dehydrogenázy 2, např. lékořice, mohou ovlivnit výsledek slinného kortizolu) (2).

Vzhledem k možné variabilitě nadprodukce kortizolu se doporučuje u UFC a nočního kortizolu aspoň dvě opakovaná měření. Vyšetření volného močového kortizolu (UFC) je považováno za pozitivní, pokud je jeho výsledek nad doporučenou horní hranicí konkrétního testu při ověření kompletního sběru moči a vyloučení polyurie. Při UFC se měří kortizol, který není vázán na CBG a výsledek testu tak není ovlivněn stavy či léky interferujícími s množstvím CBG. Spolehlivost UFC je nižší u pacientů se sníženou renální funkcí, může být negativní u pacientů s cyklickou chorobou či mírným CS. Půlnoční kortizol je metodou s vysokou senzitivitou a specificitou detekce hyperkortizolismu v rámci CS, neboť CS je konzistentně spojen se ztrátou diurnální variability sekrece kortizolu. Pro ambulantní provoz je ideální půlnoční slinný kortizol (normální hodnoty u zdravých osob nepřekračují hodnotu 4 nmol/l). Falešně vyšších výsledků mohou dosáhnout osoby konzumující lékořici či žvýkácké tabák. Velkou výhodou tohoto testu je dlouhodobá stabilita vzorku při pokojové teplotě či v lednici. Při hospitalizaci se provádí stanovení sérového půlnočního kortizolu (příp. diurnální profil). 1mg DST je funkčním testem, který vychází z principu, že u pacientů s endogenním Cushingovým syndromem chybí fyziologická suprese kortizolu po podání suprafyziologické dávky glukokortikoidu. Test lze jednoduše provést v domácím prostředí (pacient užije 1 mg dexametasonu ve 23 hodin a další den kolem 8. hodiny ránní je změřen sérový kortizol). Při zvolené hranici potestového kortizolu 50 nmol/l dosáhneme vysoké senzitivity (95 %), ale nižší specificity (80 %). Někteří autoři doporučují v rámci iniciačního skríninku provádět dvoudenní nízkodávkový DST (LDDST), protože některé stavy (např. psychické poruchy, morbidní obezita, alkoholismus či diabetes) mohou být spojeny s hyperaktivací osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny a testy jako UFC nejsou u těchto pacientů optimální variantou. Test se provádí podáním 0,5 mg dexametasonu po 6 hodinách po dobu 48 hodin s odběrem sérového kortizolu 3. den kolem 8. hodiny ránní (2).

Ve druhém kroku je třeba (pomocí stanovení ACTH) odlišit jednotlivé formy CS – ACTH/adrenokortikotropní hormon/-dependentní (80 %), tedy klasická Cushingova nemoc – adenom hypofýzy, či paraneoplastický CS; a ACTH-independentní (20 %), způsobený patologickou

nadprodukcí kortizolu v nadledvinách adenomem či karcinomem (1). Na základě výsledků ACTH indikujeme příslušné zobrazovací vyšetření (CT nadledvin, MR/magnetickou rezonanci mozku – hypofýzy). V případě ACTH-dependentního CS s negativním MR nálezem v oblasti hypofýzy pátráme po možné paraneoplastické produkci baterií dalších vyšetření (1, 2). Subklinický CS je definován absencí suprese v DST, přičemž typické klinické známky CS nejsou vyjádřeny (3).

K hlavním projevům CS patří centrální typ obezity, ukládání tuku do oblasti šíje (tzv. býčí šíje), měsícovitý obličej, kožní změny (především purpurové strie na bříše, stehnech, axilách a prsou) a snadno vznikající hematomy. Často se objevuje také hypertenze, diabetes mellitus (DM), osteoporóza, hirsutismus, psychické změny (např. deprese, manické epizody, psychózy, obsedantně kompulzivní chování či poruchy spánkového cyklu) a poruchy menstruace u žen. Mnoho pacientů trpí svalovou slabostí či bolestmi svalů. Pacienti s CS mají vzhledem k relativní imunopresi zvýšené riziko infekce (1, 4).

Roční incidence CS se odhaduje na 2–3 záchyty na 1 milion obyvatel, jeho prevalence se pohybuje okolo 40 případů/1 milion obyvatel. Poměr výskytu CS u mužů a žen je přibližně 1 : 3, častěji je pozorován ve 3. a 4. dekádě života, což je dáno hlavně vyšším výskytem Cushingovy choroby (ACTH-produkující adenom hypofýzy) u žen (5).

Retrospektivní analýza dat 5367 pacientů z různých částí světa uvádí průměrnou dobu stanovení diagnózy od prvního příznaku CS 34 měsíců, nejrychleji byla diagnóza stanovena u CS ektopického původu (14 měsíců), pomaleji u adrenální lokalizace (30 měsíců) a nejpozději u lokalizace pituitární (38 měsíců) (6).

Morbidita a mortalita u pacientů s CS je spojena s výše uvedenými onemocněními, k nejčastějším příčinám smrti u pacientů s CS patří kardiovaskulární příhody, sepse a tromboembolismus (7). Subklinický CS by dle definice neměl být spojen s typickými klinickými projevy CS, ale některé práce ukazují, že i u subklinického CS je častější výskyt hypertenze, poruch glukózového metabolismu, zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod a vyšší kardiovaskulární mortalita (8). V těchto případech se však nabízí otázka, zda se skutečně jedná o CS subklinický, a obvykle při přítomnosti komorbidit typických pro CS volíme u pacientů se subklinickým CS radikálnější léčbu (operaci), nikoli pouze sledování.

Sekundární diabetes při endogenním CS mezi pacienty s diabetes mellitus

Odhaduje se, že porušený metabolismus glukózy u CS se objevuje až u 70 % pacientů, prevalence DM se pohybuje mezi 20–45 %. Záchytnu mohou uniknout zejména pacienti, u nichž je testována pouze glykémie na lačno a není jim proveden orální glukózový toleranční test (9, 10). Při výše uvedené populační prevalenci CS lze odhadovat, že v naší populaci diabetiků bude pacientů se sekundárním diabetem na podkladě CS přibližně 100–200. Řada z nich však může vzhledem k podobnosti s klinickými rysy diabetu 2. typu (DM2T) uniknout pozornosti a být mylně jako DM2T klasifikována. Proto je třeba na CS myslet nejen při záchytu DM, ale v průběhu sledování registrovat případně klinické změny spojené s CS, pokud se u některého z pacientů objeví.

DM je tedy onemocnění, které by mohlo zvyšovat pravděpodobnost záchytu CS, ať již částečně, či plně klinicky vyjádřeného, nebo

CS subklinického při jeho skríninku v této populaci; text je věnován aktuálním znalostem v této oblasti.

Skrínink subklinického CS u DM 2. typu

Dosud bylo provedeno několik studií zabývajících se výskytem subklinického CS u pacientů s DM2T, jejichž výsledky jsou přehledně uspořádány zde (11), počet zařazených pacientů se pohyboval mezi 40–813. Výsledná prevalence CS se v nich pohybovala mezi 0–9,4%. Výrazné rozdíly mezi nálezy jednotlivých studií byly způsobeny použitím různých skríninkových testů, stanovením jiné hraniční hodnoty pro diagnózu hyperkortikalismu a především odlišně nastavenými kritérii pro zařazení pacientů do studie. Zásadní pro výsledek bylo především to, zda byla studie provedena na hospitalizovaných, nebo ambulancních pacientech a jaká byla metabolická kontrola diabetu.

Mezi pacienty randomizovanými z ambulancních provozů, u nichž lze předpokládat lepší kontrolu diabetu a nižší výskyt komplikací, se nalezená prevalence CS pohybovala mezi 0–2,9%, zatímco u pacientů, kteří byli v době randomizace hospitalizováni, bylo rozmezí prevalence 2–9,4% (11). Nejvyšší prevalence subklinického SC (9,4%) byla nalezena ve studii s hospitalizovanými pacienty (n = 294) s DM2T; zajímavé je, že relativně vysoká prevalence CS (2,1%) byla prokázána i v kontrolní skupině hospitalizovaných nediabetiků (12). Lze tak usuzovat, že stavy vedoucí k hospitalizaci zvyšují pravděpodobnost nálezu subklinické formy CS a hospitalizovaným pacientům s DM2T by tedy měla být v tomto směru věnována přiměřená pozornost. Alternativní vysvětlení těchto nálezů může spočívat v možné přítomnosti adrenálních lézí se subklinickou nadprodukcí kortizolu, jak bude uvedeno dále.

Ilustrativní, stran vlivu špatné metabolické kompenzace DM na výťažnost skríninku, je i výsledek studie (10), která do dvou skupin rozdělila pacienty podle HbA1c (≥ 64 (n = 250) a ≤ 48 mmol/mol (n = 150)). Subklinický CS byl v hůře kompenzované skupině prokázán u 5 pacientů (2%), v dobře kompenzované skupině nebyl nalezen žádný. Tato studie také sledovala stav pacientů s následně potvrzeným CS i několik měsíců po jeho chirurgické léčbě (pacienti s adenomem nadledviny

či farmakoterapii (pacient s adenomem hypofýzy). U všech léčených pacientů se podařilo snížit dávku perorálních antidiabetik a inzulínu přibližně o 30–40%, u dvou z nich došlo navíc k úplné normalizaci krevního tlaku.

Autoři se dále zabývali i analýzou přítomnosti mikrovaskulárních komplikací a výsledkem DST, kdy počet komplikací byl signifikantně vyšší ve skupině bez suprese v DST (rozdíl byl přibližně 20%, p = 0,007) a s jejich počtem byla asociována i hladina kortizolu po 1 mg DST.

Jinou cílovou skupinu zvolili autoři studie (13), do které byli zařazeni ambulantní pacienti s DM2T, kteří nedosáhli hodnoty HbA1c ≤ 53 mmol/l do 3 měsíců od zavedení inzulínoterapie. Prevalence subklinického CS byla 0,72%, u těchto pacientů se častěji vyskytovala hypertenze a byli léčeni vyšší dávkou inzulínu.

V souvislosti se subklinickým CS a vyšší prevalencí DM je na místě zmínit oblast incidentalomů nadledvin. Studie zabývající se četností incidentalomů nadledvin, při kterých bylo použito CT vyšetření, vykazují jejich prevalenci od 0,4 do 4,5%, která narůstá tím více, čím novější studie je (14). Poslední k tématu publikovaná práce na pacientech bez „adrenální anamnézy“, kteří podstoupili CT břicha z různých důvodů (n = 601), prokázala incidentalom nadledviny u 7,3% z nich a u poloviny pacientů z této skupiny pak následně DST odhalil subklinický CS. Mezi pacienty s incidentalomem byl signifikantně vyšší podíl diabetiků (přibližně 2x) a DM byl prokázán jako nezávislý rizikový faktor subklinického CS (14).

Závěr

Na základě dostupných dat není v tuto chvíli plošný skrínink CS u pacientů s DM 2. typu doporučován. Přesto je třeba na CS i v jeho subklinické podobě myslet jako na možnou příčinu diabetu, a to zejména u pacientů s hypertenzí, obezitou, mikrovaskulárními komplikacemi, dlouhodobě špatnou metabolickou kontrolou či při nutnosti neobvykle vysokých dávek inzulínu, zejména pak při kombinaci těchto faktorů. Samozřejmostí je hormonální vyšetření pacientů se zachyceným incidentalomem nadledviny.

LITERATURA

1. Kršek M. Cushingův syndrom. 2013; Interní medicína pro praxi 2013; 15: 368–371.
2. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, Martin O. Savage, Paul M. Stewart, Victor M. Montori, The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, JCEM 2008; 93(5): 1526–1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>.
3. Hsieh LB, Mackinney E, Wang TS. When to Intervene for Subclinical Cushing's Syndrome. Surg Clin North Am. 2019; 99(4): 747–758.
4. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2015; 386: 913–927.
5. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. Cushing's disease. Orphanet J Rare Dis. 2012; 7: 41.
6. Rubinstein G, Osswald A, Hoster E et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(3): dgz136.
7. Javanmard P, Duan D, Geer EB. Mortality in Patients with Endogenous Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018; 47(2): 313–333.
8. Petramala L, Olmati F, Conciatrè A, et al. Cardiovascular and metabolic risk factors in patients with subclinical Cushing [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. Endocrine. 2020;10.1007/s12020-020-02297-2. doi:10.1007/s12020-020-02297-2.
9. Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. Diabetes Mellitus Secondary to Cushing's Disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9: 284.
10. Kršek M. Poruchy metabolismu cukrů u Cushingova syndromu. Forum Diabetologum. 2014; 3: 123–127.
11. Cansu GB, Atilgan S, Balci MK et al. Which type 2 diabetes mellitus patients should be screened for subclinical Cushing's syndrome? Hormones (Athens). 2017; 16: 22–32.
12. Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A et al. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. Eur J Endocrinol. 2005; 153: 837–844.
13. Gungunes A, Sahin M, Demirci T et al. Cushing's syndrome in type 2 diabetes patients with poor glycemic control. Endocrine. 2014; 47: 895–900.
14. Reimondo G, Castellano E, Grosso M et al. Adrenal Incidentalomas are Tied to Increased Risk of Diabetes: Findings from a Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(4): dgz284.

Biomarker GDF-15 v kardiologii

Štěpán Havránek, Josef Marek

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

GDF-15 (growth differentiation factor 15) je protein, který se fyziologicky vyskytuje v nízkých koncentracích v řadě tkání a orgánů včetně jater, ledvin, srdce nebo plic. Hladiny GDF-15 stoupají v odpovědi na přítomnost zánětu, hypoxii, poškození tkáně, nádorové bujení nebo při probíhající remodelaci myokardu. Zvýšené koncentrace cirkulujícího GDF-15 jsou spojeny s nárůstem mortality u nemocných s akutními koronárními syndromy nebo srdečním selháním. Vyšší hladiny GDF-15 mohou být prediktorem i dalších komplikací akutních koronárních syndromů, včetně krvácení, rizika reinfarktu nebo rozvoje srdečního selhání. Hodnoty GDF-15 je také možné využít jako ukazatele rizika krvácivých komplikací antikoagulační léčby a rizika celkové mortality u nemocných s fibrilací síní. Role GDF-15 jako biomarkeru v kardiologii není však pevně stanovena. Článek přináší přehled aktuálních poznatků o využití GDF-15 v diagnostice kardiovaskulárních onemocnění.

Klíčová slova: GDF-15, biomarker, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, fibrilace síní.

Biomarker GDF-15 in cardiology

GDF-15 (Growth differentiation factor 15) is a protein synthesised in some tissues including liver, kidney, heart, or lung. GDF-15 is a stress-responsive cytokine. GDF-15 is emerging as a biomarker of cardiometabolic risk and disease burden. GDF-15 is linked to the incidence and prognosis of heart failure. In acute coronary syndromes GDF-15 identifies risk of complications including bleeding, reinfarction, development of heart failure or mortality. In patients with atrial fibrillation, GDF-15 is a potent marker of bleeding adverse events in anticoagulated patients and a predictor of overall mortality. Role of GDF-15 in cardiology is not definitively constituted.

Key words: GDF-15, biomarker, heart failure, coronary artery disease, atrial fibrillation.

Úvod

GDF-15 (growth differentiation factor 15) je protein, který patří do cytokinové skupiny transformujícího růstového faktoru β (TGF- β). Fyziologicky se vyskytuje v nízkých koncentracích v řadě orgánů včetně jater, ledvin, srdce nebo plic (1). Funkce GDF-15 v organismu není zcela objasněna. Nejpravděpodobnější úloha GDF-15 spočívá v regulaci metabolismu (2), popřípadě v regulaci cest zánětu, reparace a růstu buněk a v řízení apoptózy (1). Fyziologicky se vyšší koncentrace GDF-15 vyskytují ve vyšším věku a v těhotenství, kdy jsou produkovány placentou. Medián hodnot koncentrací GDF-15 v plazmě u zdravé dospělé populace je 762 ng/l (25.–75. percentil, 600–959 ng/l) (3).

Hladiny GDF-15 stoupají při zánětu, hypoxii nebo poškození tkáně. Mimo známý vzestup hladin GDF-15 u nemocných s nádorovým

onemocněním, renální insuficiencí, diabetem či v sepsi provází nárůst hodnot GDF-15 provází i remodelaci myokardu (3, 4).

Zvýšené sérové koncentrace GDF-15 jsou přítomny u nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční, akutními koronárními syndromy, srdečním selháním (4) nebo fibrilací síní (FS) (5). U těchto stavů hladiny GDF-15 stoupají se závažností kardiovaskulárního onemocnění (4). Díky této skutečnosti se nabízí využití GDF-15 jako prognostického biomarkeru, což dokládá řada dat. Hladiny GDF-15 vypadají jako slibný ukazatel negativního vývoje kardiovaskulárních onemocnění, a to ukazatel nezávislý na tradičních rizikových faktorech, včetně biomarkerů jako srdeční troponin T (TnT), N-terminální natriuretický propeptid typu B (NT-proBNP) a vysoce senzitivní C reaktivní protein (hsCRP).

Zajímavou otázkou je, které tkáně jsou u kardiovaskulárních onemocnění zodpovědné za zvýšenou syntézu GDF-15. Dle animálních

modelů srdečního selhání a infarktu myokardu může být GDF-15 produkován jak kardiomyocyty, tak i buňkami v aterosklerotických plátech (6). Nicméně zvýšené koncentrace GDF-15 nebudou jistě dány jen zvýšenou produkcí v kardiovaskulárním systému. V tomto směru bylo zajímavým zjištěním, že u nemocných s neischemickou kardiomyopatií, jejichž stav si vyžádal zavedení oběhové podpory a kteří měli vysoké hladiny cirkulujícího GDF-15, nebyla syntéza proteinu GDF-15 v komorových kardiomyocytech prokázána (7, 8). Velice pravděpodobně je GDF-15 biomarker, který není specifický pro kardiovaskulární patologie, ale integruje více patologických procesů a odráží celkový stav organismu.

Ačkoliv testování parametru GDF-15 je dostupné, není zcela zakotvena role GDF-15 u kardiovaskulárních onemocnění. V dalším textu se budeme zabývat významem GDF-15 u srdečního selhání, FS a akutních koronárních syndromů.

GDF-15 jako biomarker u srdečního selhání

Význam GDF-15 byl testován jako prognostický marker u nemocných se srdečním selháním. Víme, že pacienti, kteří mají srdeční selhání, mají hodnoty cirkulujícího GDF-15 zvýšené oproti zdravé populaci (9). Tento vzestup je srovnatelný u nemocných se srdečním selháním se sníženou (HFrEF) i zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF) (9). Zdá se, že není ani přítomen významný rozdíl v hodnotě cirkulujícího GDF-15 mezi pacienty s dilatační nebo ischemickou kardiomyopatií (9). Protein GDF-15 se také jeví jako stabilně zvýšený biomarker u HFrEF bez ohledu na přítomnost FS. V této vlastnosti je GDF-15 odlišným markerem od NT-proBNP, který na změnu srdečního rytmu reaguje (10). Tato stabilita hladiny GDF-15 může být za určitých okolností přínosná. Hladiny GDF-15 můžeme více interpretovat jako obraz dlouhodobého stavu srdečního selhání bez kolísání při akutní změně klinické situace.

Koncentrace cirkulujícího GDF-15 odpovídají stupni srdečního selhání a jsou schopny predikovat klinický průběh onemocnění, jak ukazují některá data. Dle analýzy vzorků studie HF ACTION, která hodnotila význam pohybové aktivity u pacientů s HFrEF, byla nalezena korelace mezi funkční třídou NYHA a výší hladin GDF-15. Dále byly vyšší hladiny GDF-15 asociovány s celkovou mortalitou (11). Tyto výsledky potvrdila i subanalýza studie PARADIGM-HF, která testovala léčbu sacubitril-valsartanem oproti enalaprilu u HFrEF. V této analýze byla zjištěna vazba hladin GDF-15 na věk, přítomnost diabetu, hladiny sérového kreatininu, hS-TnT, NT-proBNP a pokročilou třídu NYHA. Navíc nejen vstupní hladiny GDF-15, ale i jejich změny, resp. vzestup, predikovaly celkovou mortalitu, kardiovaskulární mortalitu, nutnost hospitalizace či hospitalizace pro srdeční selhání, a to i po adjustaci na demografické, klinické a laboratorní parametry (NT-proBNP, hS-TnT) (12).

Doposud však není zcela jasné, zda a jak reagují hladiny GDF-15 na léčbu srdečního selhání. K dispozici máme nejednoznačné výsledky. Hladiny GDF-15 byly sledovány v souvislosti s terapií srdečního selhání serelaxinem ve studii, kdy podání serelaxinu u nemocných s akutním srdečním selháním vedlo k přechodnému poklesu GDF-15 (13). U chronického HFrEF však vliv léčebných intervencí na hladiny GDF-15 nebyl prokázán (12, 14). Ačkoliv terapie sacubitril-valsartanem, v již citované studii PARADIGM-HF, měla příznivý vliv na osud nemocných, nebyl zaznamenán významný rozdíl v hodnotách GDF-15 mezi větvemi (12).

Tab. 1. Výsledky u zdravých dobrovolníků dle věku (upraveno dle souhrnných informací k laboratornímu stanovení Elecsys GDF-15)

Věk (roky)	N	Průměr (pg/ml)	SD (pg/ml)	Medián (pg/ml)	95. percentil (pg/ml)
20–30	127	514	273	429	831
30–40	120	564	223	500	852
40–50	125	660	266	614	1 229
50–60	119	807	285	757	1 466
60–70	122	937	306	866	1 476
≥ 70	126	1 187	547	1060	2 199

Tab. 2. Možné využití GDF-15 u kardiovaskulárních onemocnění

Stanovení diagnózy srdečního selhání
Prognóza pacientů se srdečním selháním
Krvácivé komplikace antikoagulační léčby fibrilace síní
Mortalita pacientů s fibrilací síní
Prognóza pacientů s akutními koronárními syndromy

Obdobný neutrální vliv léčby na hladiny GDF-15 byl zachycen i ve studii Val-HeFT, která ukázala příznivý vliv podávání valsartanu na kardiovaskulární kompozitní endpoint u nemocných s HFrEF (14).

Změny hladin GDF-15 byly také sledovány u nemocných s nefarmakologickou léčbou srdečního selhání: u pacientů, u kterých byla zavedena resynchronizační léčba srdečního selhání a u nemocných v terminálních fázích srdečního selhání napojených na mimotělní oběhovou podporu. Vliv resynchronizační léčby srdečního selhání na hladiny GDF-15 je nedořešeným tématem. Dle limitovaných dat na malém souboru nemocných byly dokumentovány příznivé změny hladin GDF-15 v případech, kdy došlo ke zkrácení QRS komplexu o více než 20 ms po zavedení resynchronizační léčby (15). Výsledky této malé práce však nebyly potvrzeny jinou studií, kdy mezi klinicky definovanými respondery a non-respondery na resynchronizační léčbu nebyl přítomen významný rozdíl v samotné změně hladin GDF-15 ani v hodnotě NT-proBNP. Za zmínku však stojí, že non-respondéři měli vyšší pre-implantační hladiny GDF-15 i NT-proBNP než respondéři. V této studii byl GDF-15 jednoznačným prediktorem mortality a morbidity (16). Hladiny GDF-15 byly hodnoceny i u nemocných s terminálním srdečním selháním, jejichž stav si vyžádal zavedení oběhové podpory. Zlepšení celkového stavu pacientů a hemodynamických parametrů po zavedení oběhové podpory bylo spojeno s poklesem hladin cirkulujícího GDF-15, kdy možným mechanismem je redukce oxidativního stresu organismu (7, 8).

Význam GDF15 u fibrilace síní

GDF-15 u nemocných s FS je považován za nadějný ukazatel rizika vzniku krvácivých komplikací při antikoagulační léčbě a rizika celkové mortality.

FS je významným rizikovým faktorem vzniku cévní mozkové příhody (17). Ačkoliv antikoagulační léčba snižuje významně riziko kardioembolizační cévní mozkové příhody při FS, je zatížena rizikem krvácivých komplikací. Riziko krvácivých komplikací není u všech pacientů s FS stejné, ale je závislé na řadě demografických, klinických a laboratorních faktorů. Individuální riziko krvácení je do určité míry možné posoudit

pomocí skórovacích systémů. Za nejvíce rozšířené můžeme považovat HAS-BLED a ORBIT skóre (17). Tyto skórovací systémy jsou však zatíženy značnou nepřesností, které limitují jejich využití v klinické praxi. Z těchto důvodů jsou vytvářeny nové modely pro stanovení rizika krvácivých komplikací s odlišnými vstupními parametry, včetně využití nových biomarkerů. Tyto modely se jeví přesnější v odhadu rizika krvácení. Jedním z možných skórovacích systémů založených na biomarkerech je ABC-bleeding skóre (z angl. Age, Biomarker, Clinical history). Toto skóre, které zahrnuje i biomarkery (GDF-15, hs-TfT a hemoglobin), se jeví silnější v predikci krvácivých komplikací u nemocných s FS než klasické skórovací systémy (18, 19).

ABC-bleeding skóre bylo vyvinuto a validováno na kohortách studií s novými antikoagulanty ARISTOTLE (20) a RE-LY (21). Pacienti ve studii ARISTOTLE představovali derivační kohortu. V této kohortě byly nejsilnějšími prediktory krvácivých komplikací hladiny GDF-15, hemoglobinu a hs-TfT, věk a předchozí krvácení. Tyto parametry pak tvořily finální prediktivní model. Vzorky kohorty studie RE-LY byly použity jako validační. V obou studiích byla zjištěna vyšší výpovědní hodnota ABC-bleeding skóre oproti HAS-BLED a ORBIT: ARISTOTLE (c-index 0,68 vs. 0,61 resp. 0,65), RE-LY (c-index 0,71 vs. 0,62 resp. 0,68) (20, 21). Obdobná data máme k dispozici z biomarkerové podstudie ENGAGE AF-TIMI 48 (c-index 0,69 pro ABC-bleeding skóre vs. 0,62 pro HAS-BLED skóre) (22). Nicméně je nutné zmínit, že existují i kontroverzní data, která význam ABC-bleeding skóre snižují (19, 23). Nová doporučení ESC pro léčbu FS z roku 2020 jsou proto k ABC-bleeding skóre rezervovanější (17).

GDF-15 byl rovněž testován v predikci celkové mortality u nemocných s FS. Na základě dat ze studií ARISTOTLE a RE-LY byl vytvořen model pro ABC-death skóre. Do skóre byly obdobným způsobem vybrány klinické a laboratorní parametry věk, srdeční selhání, NT-proBNP, hsTfT a GDF-15 pro finální model (c-index 0,74) (24). Tato data také ukazují, že nemocní s nejvyššími hodnotami ABC-death skóre nejvíce profitují z léčby novými antikoagulanty. Velice zjednodušeně lze data také hodnotit způsobem, že u nemocných s FS každý z biomarkerů predikuje jinou událost. HsTfT predikuje náhlou srdeční smrt, NT-proBNP pak úmrtí při progresi srdečního selhání GDF-15 předpovídá riziko úmrtí na krvácivou komplikaci.

GDF-15 u ischemické choroby srdeční

Zvýšení sérových koncentrací GDF-15 je negativním prediktorem mortality u nemocných s akutním infarktem s ST elevacemi (STEMI) (25) i u infarktů bez ST elevací (nonSTEMI) (6, 26–28). Údaje o mortálním významu GDF-15 u STEMI vycházejí z trombolytických studií

(ASSENT)-2 a ASSENT-plus (25). Více dat je k dispozici u nonSTEMI. Z dat studie PLATO (srovnání clopidogrelu a ticagreloru u nemocných s nonSTEMI) vyplývá, že vyšší hladiny GDF-15 mohou predikovat rozvoj kardiovaskulárních komplikací bez ohledu na indikaci k intervenční léčbě a zároveň, že význam léčby ticagrelorem se zvyšuje s hladinou GDF-15 (26). Vstupní hladiny GDF-15 dále identifikují ty nemocné s nonSTEMI, kteří nejvíce profitovali z časně intervenční léčby (27). Vysoké hladiny cirkulujícího GDF-15 jsou dále spojeny s rizikem rozvoje srdečního selhání (6) a spolu s dalšími faktory ukazují na zvýšené riziko 6měsíční mortality (GRACE skóre) (29). Všechna tato data potvrzuje analýza vzorků pacientů ve studii MERLIN-TIMI 36. Hladiny GDF-15 přispívají k predikci celkové mortality, kardiovaskulární mortality, kombinace kardiovaskulární mortality a reinfarktů v jednoročním sledování. Testovány byly jak samotné hladiny GDF-15, tak i adjustované na klinické, demografické i laboratorní parametry (NT-proBNP a hladiny hsTfT) (30). Nicméně dle posledních doporučení pro léčbu pacientů s nonSTEMI z roku 2020 jsou nové biomarkery, včetně GDF-15, považovány pouze za pomocné ukazatele (31).

Plazmatické hladiny GDF-15 mohou reagovat na intervenční či chirurgické zákroky. Víme, že v průběhu a po provedení chirurgické revaskularizace hladiny GDF-15 postupně vzrůstají až na trojnásobnou hodnotu oproti vstupním hladinám. Velikost vzestupu korespondovala s markery srdečního poškození a byla závislá na přítomnosti renální insuficience (32). Po perkutánní koronární intervenci významné stenózy věnčitě tepny se hodnoty GDF-15 rovněž mírně mění. Nejprve je patrný vzestup hladin GDF-15, a to za 30 min od intervence. Za 3 hodiny poté je dosaženo maxima hodnot. Za 72 hodin od intervence se hladiny ustálí na hodnotě odpovídající vstupním hladinám (33).

Dynamika změny by mohla ale také předpovídat komplikace zákroků. Z minulosti víme, že dynamika změn GDF-15 např. po kardiokirurgickém výkonu předpovídá srdeční selhání a renální insuficenci (32).

Závěr

GDF-15 je v řadě případů velice nadějným biomarkerem, který je schopen přispět k odhadu klinického stadia řady onemocnění, průběhu dalšího vývoje nebo rizika komplikací. Svůj přínos pro stanovení diagnózy může mít GDF-15 i v počátečních stádiích onemocnění, kdy je část onemocnění asymptomatická a nelze zcela odhadnout další průběh. Protein GDF-15 je však nutné považovat za parametr, který je obrazem integrace více patofyziologických dějů, než aby byl zcela specificky svázán s konkrétními kardiovaskulárními onemocněními. Hladiny GDF-15 odráží tedy nejspíše celkovou kondici organismu.

LITERATURA

1. Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC et al. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury. *Shock*. 2005; 23(6): 543–548.
2. Mulligan SE, Lin-Schmidt X, Chin CN et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. *Nat Med*. 2017; 23(10): 1150–1157.
3. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem*. 2007; 53(2): 284–291.
4. Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep*. 2012; 9(4): 337–345.
5. Galenko O, Jacobs V, Knight S et al. Circulating Levels of Biomarkers of Cerebral Injury in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019; 124(11): 1697–700.
6. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(1): 203–210.
7. Ahmad T, Wang T, O'Brien EC et al. Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury. *JACC Heart Fail*. 2015; 3(1): 30–39.
8. Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(11): 1249–1256.
9. Jirak P, Pistulli R, Lichtenauer M et al. Expression of the Novel Cardiac Biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF Patients Compared to ICM, DCM, and Controls. *J Clin Med*. 2020; 9(4).

10. Santema BT, Chan MMY, Tromp J et al. The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109(3): 331–338.
11. Sharma A, Stevens SR, Lucas J et al. Utility of Growth Differentiation Factor-15, A Marker of Oxidative Stress and Inflammation, in Chronic Heart Failure: Insights From the HF-ACTION Study. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(10): 724–734.
12. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(12): 1701–1709.
13. Cotter G, Voors AA, Prescott MF et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(11): 1133–1143.
14. Anand IS, Kempf T, Rector TS et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation.* 2010; 122(14): 1387–1395.
15. Sunman H, Canpolat U, Yorgun H et al. Association between reverse electrical remodeling and cardiac fibrosis markers in patients with cardiac resynchronization therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018; 46(2): 84–91.
16. Foley PW, Stegemann B, Ng K et al. Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2009; 30(22): 2749–2757.
17. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020.
18. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016; 387(10035): 2302–2311.
19. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V et al. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost.* 2017; 117(10): 1848–1858.
20. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2013; 127(22): 2166–2176.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–1151.
22. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation.* 2019; 139(6): 760–771.
23. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A et al. Assessing Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients: Comparing a Bleeding Risk Score Based Only on Modifiable Bleeding Risk Factors against the HAS-BLED Score. The AMADEUS Trial. *Thromb Haemost.* 2017; 117(12): 2261–2266.
24. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J.* 2018; 39(6): 477–485.
25. Kempf T, Bjorklund E, Olofsson S et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007; 28(23): 2858–2865.
26. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A et al. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2014; 129(3): 293–303.
27. Wallentin L, Lindhagen L, Arnstrom E et al. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2016; 388(10054): 1903–1911.
28. Wollert KC, Kempf T, Peter T et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2007; 115(8): 962–971.
29. Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2013; 59(10): 1497–1505.
30. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA.* 2007; 297(16): 1775–1783.
31. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020.
32. Kahli A, Guenancia C, Zeller M et al. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels are associated with cardiac and renal injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *PLoS One.* 2014; 9(8): e105759.
33. Munk PS, Valborgland T, Butt N, Larsen AI. Response of growth differentiation factor-15 to percutaneous coronary intervention and regular exercise training. *Scand Cardiovasc J.* 2011; 45(1): 27–32.

Rádi vám pomáhamé v on-line vzdělávání

23

on-line kurzů a kongresů

160

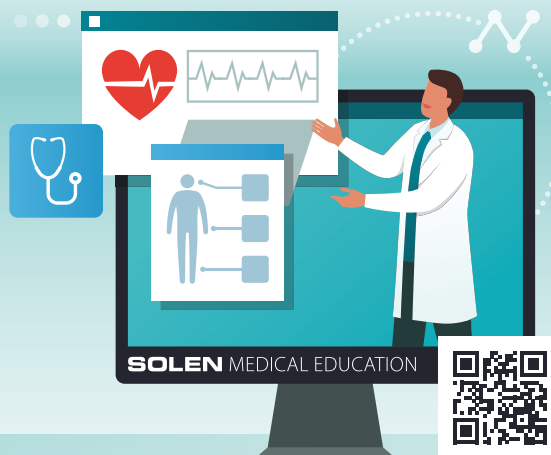
přednášek

1340

vydaných certifikátů

7200

účastníků



Transformace IgM-MGUS do Waldenströmovy makroglobulinemie u 2 z 6 pacientů v průběhu léčby syndromu Schnitzlerové

Zdeněk Adam¹, Miroslav Tomáška¹, Zdeněk Řehák², Renata Koukalová², Marta Krejčí¹, Zdeněk Král¹, Zuzana Adamová⁴, Sabina Ševčíková³, Luděk Pour¹, Martin Štokr¹, Martin Krejčí¹, Viera Sandecká¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN BRNO

²Oddělení nukleární medicíny Masarykův onkologický ústav Brno

³Ústav patologické fyziologie LF MU a FN Brno

⁴Chirurgické oddělení nemocnice Vsetín

Syndrom Schnitzlerové je velmi vzácná autoinflatorní choroba manifestující se v dospělosti. Hlavními znaky je chronická urtika a příznaky systémové zánětlivé reakce (horečka, artralgie, bolesti kostí) a monoklonální imunoglobulin typu IgM (M-IgM) vzácně IgG. Do analýzy jsme zařadili našich šest pacientů se syndromem Schnitzlerové, kteří splnili Štrasburská kritéria nemoci a jsou léčeni od roku 2007 do 2021. Medián věku pacientů (5 mužů 1 žena) v době stanovení diagnózy byl 54 (45–67) let. Medián sledování je 8 (3–14) roků. Všechny šest pacientů mělo M-IgM, bolesti kloubů anebo bolesti kostí, zvýšenou hodnotu sedimentace erytrocytů a CRP, čtyři měli horečky, tři měli leukocytózu $\geq 10 \times 10^9/l$, lymfadenopatii měl jen jeden pacient. Pro detekci osteosklerotických změn, jednoho z kritérií této nemoci, jsme použili u 5 pacientů ¹⁸FDG-PET/CT, u jednoho pacienta Na¹⁸F-PET/CT vždy s low-dose CT vyšetřením celého těla. Všichni pacienti měli při zobrazení metodou low-dose CT zřetelná osteosklerotická neboli hyperostotická kostní ložiska. Akumulace ¹⁸FDG byla mírně zvýšená v kostní dřeni pánve a femurů, zatímco akumulace Na¹⁸F byla výrazná právě v osteosklerotických ložiscích. Zobrazení pomocí Na¹⁸F-PET/CT je více senzitivní pro detekci osteosklerotických ložisek než ¹⁸FDG-PET/CT. Všichni pacienti byli a jsou léčeni anakinrou bez jakýchkoliv nežádoucích účinků, s excelentními výsledky – kompletním vymizením urtiky a dalších symptomů, aniž by se po letech léčby její účinek zmenšoval.

IgM-MGUS se transformoval do Waldenströmovy makroglobulinemie (WM) u dvou pacientů, ale zatím pouze u jednoho se jednalo o symptomatickou WM, pro jejíž léčbu byla použita kombinace RBD (rituximab, bendamustin, dexametazon). Léčba docílila téměř úplné vymizení M-IgM a zároveň poklesla intenzita projevů syndromu Schnitzlerové, takže bylo možné protáhnout intervaly mezi aplikací anakinry z 24 na 48 hodin.

U pacientů se syndromem Schnitzlerové je nutné sledovat vývoj M-IgM a v případě transformace do symptomatické WM včas podat účinnou léčbu, obvykle kombinaci rituximabu a chemoterapii s cílem dosáhnout kompletní hematologické odpovědi a snížení intenzity příznaků syndromu Schnitzlerové.

Klíčová slova: syndrom Schnitzlerové, ¹⁸FDG-PET/CT, Na¹⁸F-PET/CT, anakinra, Waldenströmová makroglobulinemie.

Transformation of IgM-MGUS into Waldenström's macroglobulinemia in two of six patients treated for Schnitzler's syndrome

Transformation of IgM-MGUS into Waldenström's macroglobulinemia in two of six patients treated for Schnitzler's syndrome. Schnitzler's syndrome is a very rare, adult-onset, apparently acquired autoinflammatory disease. Chronic urticarial rash and symptoms of systemic inflammation including fever, arthralgia and bone pain with the presence of monoclonal immunoglobulin M (IgM), rarely IgG, are among hallmarks of the disease. We performed a retrospective study of 6 patients (5 men, 1 woman) diagnosed with Schnitzler's syndrome fulfilling the Strasbourg criteria who had been treated at our centre in the University Hospital

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., adam.zdenek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN BRNO

Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr. Vnitř Lék 2021; 67(e3): e15–e23

Článek přijat redakcí: 27. 11. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 15. 4. 2021

Brno from 2007 to 2021. Median age at diagnosis was 54 (45–67) years, median follow up was 8 (3–14) years. All 6 patients had IgM κ monoclonal gammopathy, increased CRP and/or erythrocyte sedimentation rate and arthralgia or bone pain, 4 patients suffered from fever, three had leucocytosis $\geq 10 \times 10^9/L$ and lymphadenopathy was found in one patient. ^{18}F FDG-PET/CT scan with low-dose total body CT became a part of the initial baseline assessment in 5 patients with suspected Schnitzler's syndrome, while $Na^{18}F$ -PET/CT was used in one patient to confirm the presence of osteosclerotic lesions as a criterion of the disease. All patients had osteosclerotic or hyperostotic bone lesions detected by low-dose CT examination, with increased ^{18}F FDG uptake in iliac and femoral bone marrow. The patient with $Na^{18}F$ -PET/CT scan revealed intensive abnormal tracer uptake with $Na^{18}F$ -PET/CT being more sensitive for detection of osteosclerotic lesions in Schnitzler's syndrome than ^{18}F FDG-PET/CT. All patients were treated with daily subcutaneous anakinra without any adverse events, with excellent clinical results. We observed complete disappearance of urticaria and other symptoms persisting during years of anakinra administration.

IgM-MGUS transformed into Waldenström's macroglobulinemia in two of six patients, but only one patient developed symptoms requiring RBD (Rituximab, Bendamustin, and Dexamethasone) treatment, which induced almost complete remission of the disease. Successful RBD therapy enabled to prolong intervals of maintenance anakinra from 24 to 48 hours with almost complete control of urticarial rash and other symptoms. We suggest close monitoring of patients with Schnitzler's syndrome to early capture potential transformation into Waldenström's macroglobulinemia with successful treatment of both conditions.

Key words: Schnitzler's syndrome, ^{18}F FDG-PET/CT, $Na^{18}F$ -PET/CT, anakinra, Waldenström's disease.

Úvod

Syndrom Schnitzlerové je autoinflatorní choroba manifestující se v dospělosti, která má tři hlavní znaky:

- monoklonální imunoglobulin typu IgM (M-IgM), vzácně typu IgG,
- opakované výsevy kopřivkových morf či chronickou urtikou (Obr. 1),
- bolesti kostí a kloubů, obvykle dolních končetin.

Malá diagnostická kritéria pak tvoří: rekurentní horečky, leukocytóza a/nebo zvýšená hodnota CRP, neutrofilní kožní dermatóza při biopsii kopřivkové morfy a známky remodelace kostí s nebo bez bolestí kostí (1–3). Mohou být přítomny i další příznaky, jako jsou bolesti hlavy, myalgie, artralgie, fatigue, periferní neuropatie, úbytek hmotnosti a lymfadenopatie, které tuto nemoc často provázejí, ale nejsou zahrnuty do diagnostických kritérií (1, 4, 5). První prezentace nemoci obvykle začíná v páté životní dekádě, obvykle bez familiární kumulace této nemoci (1). Asi u 15–20% pacientů se v průběhu sledování vyvine symptomatická forma lymfoproliferativního onemocnění, obvykle Waldenströмова makroglobulinemie (1). Syndrom Schnitzlerové nemá jako četné jiné nemoci žádný jednoznačný definující znak, a proto se stále používají diagnostická kritéria uvedená v tabulce 1. Starší se nazývají po svém autorovi *Lipskerova kritéria* a novější dle místa konference, na níž byla dohodnuta, *Štrasburská kritéria* (6, 7).

Cílem publikace je připomenout tuto jednotku, která léta trápí nemocné, aniž by byla správně diagnostikována, shrnout zkušenosti s mnohaletou léčbou této nemoci preparátem anakinra (Kineret), poukázat na riziko

transformace do symptomatické lymfoproliferace, která již vyžaduje cílenou léčbu. V závěru jsou připomenuty léčebné možnosti dostupné v roce 2021.

Soubor pacientů

Na našem pracovišti v roce 2021 léčíme celkem šest nemocných se syndromem Schnitzlerové preparátem anakinra (KINERET). Jedná se o pět mužů a jednu ženu, medián věku, ve kterém byla zahájena léčba anakinrou, je 54 (45–67) let. Medián trvání léčby je 8 (3–14) let. Po vyšetření na našem pracovišti splnili všichni pacienti Štrasburská kritéria (Tab. 1). U všech pacientů byly příznaky této nemoci přítomny již několik (3–6) let před stanovením diagnózy a tito pacienti prošli obvykle nejen ambulancemi kožních lékařů, ale bolesti kostí a kloubů je přivedly do ambulancí revmatologů a internistů. Někdy je nález zvýšené koncentrace imunoglobulinu IgM přivedl i do ambulance hematologů.

První pacient po četných předchozích neúspěšných léčebných pokusech zahájil léčbu anakinrou v březnu roku 2007, je tedy na léčbě 14 let a byl popsán již dříve. Poslední, šestá pacientka, je léčena anakinrou od března roku 2018, příznaky udávala již asi od roku 2013. Příznaky této nemoci u jednotlivých pacientů jsou shrnuty v tabulce 2.

Všichni pacienti při stanovení diagnózy měli provedenu trepanbiopsii s histologickým a flowcytometrickým hodnocením kostní dřeně. Toto vstupní vyšetření kostní dřeně neprokázalo infiltraci lymfoplazmocytním lymfomem, a tak byla diagnóza uzavřena jako IgM-MGUS (monoklonální gamapatie nejistého významu typu IgM).

Tab. 1. Kritéria syndromu Schnitzlerové

Štrasburská kritéria syndromu Schnitzlerové z roku 2013 (7)	Lipskerova kritéria syndromu Schnitzlerové z roku 2001 (6)
Velká (obligátní) kritéria	Horečka
Chronický kopřivkový exantém (raš)	Artralgie nebo artritida
Monoklonální IgM nebo IgG	Bolesti kostí
Malá kritéria	Palpačně zřetelná lymfadenopatie
Recidivující horečka nejasného původu 38 °C a vyšší	Hepatomegalie či splenomegalie
Objektivní známky abnormální remodelace kostí při zobrazení scintigrafií skeletu, nebo metodou celotělového MR skeletu případně CT skeletu s nebo bez bolestí kostí	Abnormální nález při vyšetření kostní morfologie
Neutrofilní dermální infiltrace při biopsii kůže	Zvýšená hodnota sedimentace
Leukocytóza a/nebo zvýšené CRP	

Tab. 2. Příznaky syndromu Schnitzlerové přítomné před zahájením léčby u našich šesti pacientů

Příznaky	Muž, nar. 1944, léčba od r. 2007 (63 let)	Muž, nar. 1963, léčba od r. 2010 (47 let)	Muž, nar. 1946, léčba od r. 2013 (67 let)	Muž, nar. 1955, léčba od r. 2013 (58 let)	Muž nar. 1971, léčba od 2016 (45 let)	Žena, nar. 1968, léčba od r. 2018 (50 let)
subfebrilie/febrilie	ano	Ano	ano	Ne	ne	Ano
leukocyty/CRP	8,7 × 10 ⁹ /l 70 mg/l	5,8 × 10 ⁹ /l 30 mg/l	10,0 × 10 ⁹ /l 39 mg/l	7,0 × 10 ⁹ /l 100 mg/l	17 × 10 ⁹ /l 35 mg/l	11 × 10 ⁹ /l 16 mg/l
neutrofilní kožní dermatóza	ano	ano	ano	Ano	ano	Ano
remodelace skeletu	ano, dle CT	ano, dle PET/CT	ano, dle PET/CT	ano, dle scintigrafie a PET/CT	ano, dle PET/CT	ano, dle PET/CT
bolesti hlavy	ne	ano	ne	ne	ne	Ne
myalgie	ano	ano	ne	ne	ne	Ano
artralgie anebo bolesti kostí	ano	ano	ano	ano	ano	Ano
fatigue	ne	ne	ano	ano	ano	Ano
lymfadenopatie	ano	ne	ne	ne	ne	Ne

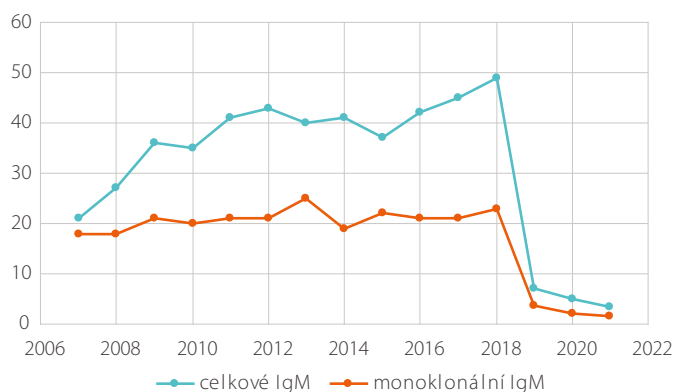
Všichni pacienti zahájili léčbu podkožní aplikací 1 ampulky anakinry (100 mg) denně. Tato léčba, s výjimkou druhého nemocného, odstranila kompletně veškeré příznaky nemoci již v průběhu prvního dne aplikace, tedy nejen kopřivku, ale také další projevy, subfebrilie, patologickou únavu, bolesti kloubů a kostí, případně svalů. Jen u jednoho pacienta ze šesti se potíže zmírnily, ale nevymizely zcela, takže léčebnou odpověď hodnotíme jako parciální remisi. Tento pacient si občas při nové atace symptomů musí výjimečně aplikovat i další ampulku denně. U jednoho ze šesti pacientů se brzy po zahájení léčby ukázalo, že je dostačující aplikace každý druhý den. Všiml si, že když si lék nepíchne, tak potíže se mu nevrátí po 24 hodinách, ale až po 48 hodinách. Tak si zkusil experimentálně lék podávat 1x za 2 dny a zjistil, že mu tento interval zcela vyhovuje. Při delším intervalu se již potíže začaly vracet. Ostatní pacienti mají formu onemocnění, která se připomene návratem symptomů po 24 hodinách od poslední injekce, pokud si zapomenou píchnout další dávku anakinry. U žádného nemocného v průběhu mnoholeté léčby nedošlo k poklesu či ztrátě účinnosti. Efekt léčby je pořád stejný.

Pacienti k nám dojíždějí pravidelně ve tříměsíčních intervalech na kontrolu a pro předpis dalších balení anakinry (Kineretu). U pacientů sledujeme četné laboratorní parametry, do tabulky 2 jsme vložili vývoj celkového imunoglobulinu typu IgM a M-IgM. Sledovali jsme samozřejmě také volné lehké řetězce a polyklonální imunoglobuliny typu IgG, IgM IgA. Hodnoty celkové koncentrace imunoglobulinu typu IgM se zvyšují paralelně s hodnotou M-IgM. Informaci o přítomnosti osteosklerotických ložisek, která jsou jedním z malých kritérií této nemoci, jsme měli v 5 případech ze vstupního ¹⁸FDG-PET/CT vyšetření, v jednom případě Na¹⁸F-PET/PCT. Osteosklerotická ložiska byla popsána při zobrazení skeletu metodou low-dose CT. Akumulace ¹⁸FDG byla jen mírně zvýšená v kostní dřeni femurů a v pánvi, zatímco akumulace Na¹⁸F byla výrazně zvýšená v místech, kde na low dose CT byly patrné osteosklerotické změny. Proto považujeme Na¹⁸F za vhodnější radiofarmakum k detekci osteosklerotických ložisek, pokud je jejich detekce potřebná ke splnění Štrasburských kritérií této nemoci. Pokud jsou pacienti po léčbě asymptomatictí a jejich stav se nemění, tak neprovádíme kontrolní ¹⁸FDG-PET/CT, ani samotné low-dose CT, takže nemáme informace o vývoji těchto osteosklerotických ložisek. Měření kostní hustoty pomocí dexa jsme v průběhu léčby neprováděli.

U všech nemocných je vidět vývoj koncentrace M-IgM i celkového imunoglobulinu typu IgM, ale pouze u 2 z 6 se nemoc transformovala do Waldenströmovy makroglobulinemie (pacient 1 a pacient 5). Pouze u těchto dvou pacientů jsme pro výraznější vzestup koncentrace M-IgM provedli další trepanobiopsii, u ostatních jsme vyšetření kostní dřene neopakovali. U obou pacientů histologické hodnocení válečku kostní dřene mělo závěr: infiltrace kostní dřene lymfoplazmocytárním lymfomem, což je morfologický podklad Waldenströmovy makroglobulinemie.

Ale pouze u jednoho (pacient č. 1) se Waldenströmová makroglobulinemie stala v roce 2018 symptomatickou (postupný pokles koncentrace hemoglobinu pod 100 g/l, výrazný vzestup celkového imunoglobulinu typu IgM na 49 g/l a M-IgM na 23 g/l. Koncentrace FLC kappa byla 224 mg/l, lambda 4,63 mg/l poměr K/L 48,3. Celková bílkovina se zvýšila jen na 89 g/l, na očním pozadí nebyly známky fundus paraproteinemicus, i když hodnocení očního pozadí bylo obtížnější při současné hypertenzi a diabetu. Každopádně jeho nemoc vyžadovala v roce 2018 léčbu potlačující infiltraci kostní dřene lymfoplazmocytárním lymfomem.

U pacienta č. 1 bylo v roce 2018 podáno 8 cyklů léčby RBD (rituximab, bendamustin, dexametazon). Tato léčba u něj navodila výrazný pokles monoklonálního imunoglobulinu, který je zatím setrvalý, jak dokumentuje graf 1 a tabulka 3. Poslední vyšetření z února 2021 prokázalo M-IgM v koncentraci 1,5 g/l, volné lehké řetězce kappa 52, lambda 6 mg/l poměr K/L 8,8. Hodnota imunoglobulinu typu IgG zůstává také nízká, jen 3,1 g/l.

Graf 1. Vývoj koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgM a celkového imunoglobulinu IgM u pacienta č. 1 v průběhu léčby anakinrou s prudkým poklesem po zahájení léčby rituximab, bendamustin, dexametazon v roce 2018

Tab. 3. Vývoj koncentrace imunoglobulinů typu IgM a monoklonálního imunoglobulinu typu IgM. U pacienta č. 1 došlo k transformaci do symptomatizované formy Waldenströmovy makroglobulinemie a v roce 2018 byla podána léčba rituximab, bendamustin, dexamtazon, u pacienta č. 5. došlo k transformaci Waldenströmovy makroglobulinemie, kterou zatím hodnotíme jako asymptomatickou

Monoklonální IgM/celkový IgM před léčbou a ve dvouletých intervalech												
Roky na léčbě anakinrou	1. pac. muž, nar. 1944, léčba od r. 2007 (63 let)		2. pac. muž, nar. 1963, léčba od 2010 (47 let)		3. pac. muž, nar. 1946, léčba od 2013 (67 let)		4. pac. muž, nar. 1955, léčba od 2013 (58 let)		5. pac. muž, nar. 1971, léčba od 2016 (45 let)		6. pac. žena, nar. 1968, léčba od r. 2018 (50 let)	
	Celk. IgM	M-IgM	Celk. IgM	M-IgM	Celk. IgM	M-IgM	Celk. IgM	M-IgM	Celk. IgM	M-IgM	Celk. IgM	M-IgM
Před léčbou	21	18	2	1,9	9	7	5	2	9	8	4	2,3
Po 2 letech	36	16	10	6 g/l	7	4	8	6,8	23	15	4	1,0
Po 3 letech	35	20	12	6,8	7	5,4	10	7,9	35	21	5	1,0
Po 4 letech	41	21	13	9	7	3	12	7	44	24		
Po 6 letech	40	25	14	8	8	4	13	8				
Po 8 letech	37	22	15	7	10	4	14	7				
Po 10 letech	45	18	18	7								
Po 11 letech. Léčba 8 cykly RBD-	49	23										
Po 12 letech	7	3,6										
Po 13 letech	5	2										

Celk. IgM = koncentrace všech imunoglobulinů typu IgM

M-IgM = koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM

Pos. I-fix = pozitivní imunizační průkaz přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu

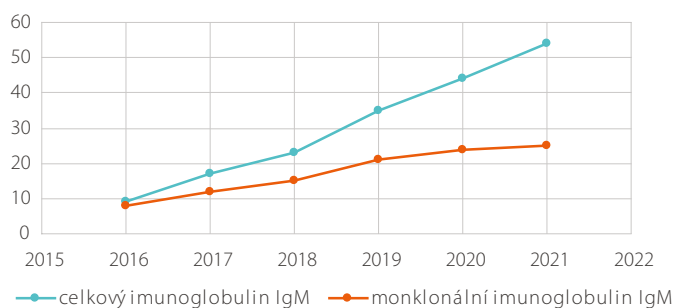
Po ukončení této léčby Waldenströmovy makroglobulinemie pacient zjistil, že zatímco dříve se mu při opomenutí aplikace anakinry příznaky vracely za 24 hodin od poslední injekce, tak nyní, po ukončení léčby RBD, mu stačí aplikace anakinry 1x za 2 dny, a to platí stále k datu 12. 4. 2021, více než dva roky od ukončení uvedené léčby RBD.

U pátého pacienta je vidět v tabulce 3 a na grafu 2 poměrně výrazný vzestup monoklonálního imunoglobulinu v průběhu sledování, v roce 2020 již byla dle nálezu v kostní dřeni splněna kritéria Waldenströmovy makroglobulinemie, v roce 2020 jsme jej hodnotili jako asymptomatickou formu Waldenströmovy makroglobulinemie. Ale vyšetření z března 2021 prokázalo další vzestup koncentrace celkové bílkoviny a M-IgM a změny dalších sledovaných parametrů, viz tabulka 3, a tak je zřejmé, že pacientovo onemocnění spěje k symptomatizované formě Waldenströmovy makroglobulinemie. Zatím běží léčba anakinrou, ale pacient je pozván na dřívější kontrolu s cílem přešetření stavu nemoci včetně provedení FDG-PET/CT, vyšetření očního pozadí a laboratorní kontrolu. Pokud naplní kritéria symptomatizované Waldenströmovy makroglobulinemie, zahájíme u něj léčbu RBD. O ostatních pacientů nemá koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v průběhu léčby anakinrou tak jasný vzestup, jak ilustruje graf 3.

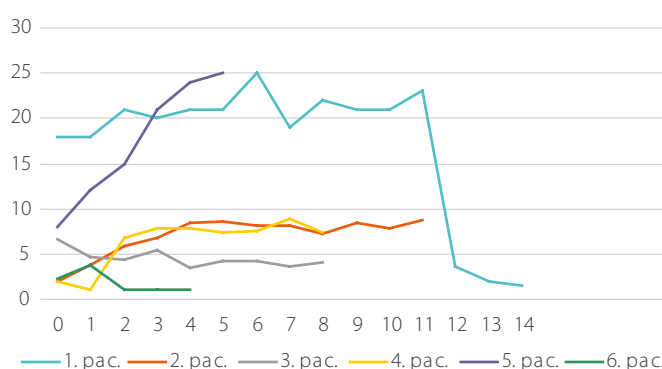
Diskuze

Syndrom Schnitzlerové je velmi vzácná choroba registrovaná v Mezinárodní klasifikaci nemocí MKN-10 pod kódem L50.8. Choroba byla poprvé popsána francouzskou dermatoložkou prof. Liliane Schnitzler v roce 1972. Hlavními znaky tohoto syndromu jsou chronická kopřivka a poté projevy systémové zánětlivé odpovědi (horečky, bolesti kostí a kloubů). Díky monoklonálnímu imunoglobulinu, obvykle IgM méně často IgG, je řazena do skupiny krevních chorob zvaných monoklonální gamapatie. Etiopatogeneze zánětlivých projevů však odpovídá autoinflatorním chorobám, a proto je současně řazena do skupiny autoinflatorních chorob manifestujících se v dospělosti, kam patří mimo jiné Stillova choroba. Obě choroby mají některé společné znaky.

Graf 2. Vývoj koncentrace celkového a monoklonálního imunoglobulinu typu IgM v průběhu léčby anakinrou u pátého pacienta



Graf 3. Vývoj koncentrace monoklonálního IgM (g/l) u 6 pacientů od zahájení léčby anakinrou. Na dolní ose jsou roky sledování



Skupina autoinflatorních chorob dnes čítá dle zprávy *International Union of Immunological Societies* celkem 37 monogenních autoinflatorních chorob. Dále pak obsahuje autoinflatorní choroby, u kterých zatím nebyla odhalena genetická podstata, ke kterým patří syndrom Schnitzlerové a Stillova choroba (8). Obě mají některé podobné projevy. A protože ke Stillově nemoci a syndromu Schnitzlerové nebyly přiřazeny genetické determinanty, jsou obě jmenované nemoci diagnostikovány na základě klinických kritérií. Kritéria syndromu Schnitzlerové uvádí tabulka 1. Možné příznaky této nemoci nejpodrobněji analyzovala

Heleen de Koning, která shromáždila záznamy celkem 281 případů publikovaných ve světě. Její analýzu příznaků považujeme za velmi edukativní a proto ji uvádíme v tabulce 4 (1). V literatuře lze nalézt výjimečně i další projevy nemoci, jako je poškození ledvin (9).

Incidence či prevalence syndromu Schnitzlerové není zmapována.

Heleen de Koning byla poslední, kdo vyhledal ve světovém písemnictví všechny publikované případy, 281 nemocných, a analyzovala je. Novější údaje o počtu publikovaných případů jsme nenašli.

Je zřejmé, že tato nemoc je stále poddiagnostikována, neboli často zůstává u pacientů trvale nerozpoznána. Již před lety na to upozornila práce z Mayo Clinic, kde evidovali v letech 1972–2010 pouze 16 pacientů se syndromem Schnitzlerové. Ve sledování však měli 4 103 pacientů s IgM-MGUS. V tomto velkém souboru provedli skřínink syndromu Schnitzlerové a odhalili dalších 46 nerozpoznaných případů, ačkoliv tyto nemocní si často stěžovali svým lékařům na febrilie či subfebrilie (54%) a/nebo na revmatické bolesti kostí a kloubů (78%). Takže počet nerozpoznaných nemocných 2x převyšoval počet rozpoznaných (10).

Z Evropských center nejvíce případů popsali v univerzitní nemocnici Nantes (Francie). Za posledních 20 let má jejich soubor 25 nemocných s mediánem věku při stanovení diagnózy 68 let (medián stanovení diagnózy v našem souboru je 58 let). V jejich souboru nemocných měli všichni kožní příznaky typu chronických kopřivkových výsevů, které mnoho let předcházely nástupu projevů systémové zánětlivé reakce a nástupu bolestí kostí, svalů případně kloubů, skupinově označovaných jako „revmatické příznaky“ (7). A tak příznaky nemoci napřed nasměrovaly kroky nemocných k dermatologům, a teprve později kroky nemocných přeměrovaly k revmatologům. Z uvedeného souboru z Nantes si 72% stěžovalo na bolesti kostí, které často byly interpretovány jako „revmatické bolesti“. Nejčastěji byly bolesti popisovány v okolí kolenního kloubu, v proximální tibii a distálním

femuru (7). I další autoři uvádějí, že v 70–80% případů si nemocní stěžují na špatně lokalizovatelné bolesti dolních končetin. Často byly popisovány i exacerbace bolesti v noci. Na rozdíl od revmatických chorob zde není popisována ranní ztuhlost a známky artritidy (7).

Z našich pacientů si na bolesti kostí, kloubů a případně svalů stěžovali všichni. Při popisování těchto bolestí pacienti často špatně odlišují, zda je bolí kloub, nebo kost či sval. V diferenciální diagnóze a řešení otázky, zda jsou to revmatoidní bolesti kloubů, nebo bolesti kostí typické pro tuto autoinflatorní chorobu, pomohou zobrazovací vyšetření skeletu s cílem detekovat ložiska hyperostózy. Průkaz hyperostotických či osteosklerotických změn na skeletu je důležitý, protože tvoří malé kritérium této diagnózy, viz tabulka 1. Bolesti kostí souvisejí se změnami ve skeletu, pro které je charakteristická ložiskově zvýšená novotvorba kosti a ložiskově zvýšená denzita, jak zdokumentoval Terpos (11). Změny na kostech jsou popisovány jako fokální osteoskleróza, hyperostóza, periostální reakce, což vede ke zvýšené akumulaci radiofarmaka na kostním skenu (11).

Niederhauser našel při klasickém radiografickém vyšetření abnormality hlavně kolem kolenou u 14 z 22 pacientů (12). Ostatní autoři s použitím klasické radiografie zachytili kostní změny méně často, jen 10–30%, jak uvádí velká přehledová práce (1). Proto klasické rentgenové snímky nejsou vhodné pro vyhledávání těchto kostních změn.

Mnohem větší senzitivu pro průkaz ložiskových hyperostotických kostních změn má klasická kostní scintigrafie (1). Abnormálně zvýšené vychytávání radiofarmaka prokázala kostní scintigrafie u 15 (85%) z 18 pacientů, poněkud méně ve femurech a v tibii, případně v pánvi, jen ojedinele ve skeletu horních končetin. Míra vychytávání radiofarmaka (techneciumpyrofosfátu) korelovala s aktivitou nemoci. V případě úspěšné léčby anakinrou docházelo k poklesu vychytávání radiofarmaka v kostních ložiscích (13).

Tab. 4. Sumarizace klinických projevů syndromu Schnitzlerové dle analýzy 281 případů publikovaných ve světě do roku 2014 (1)

Klinický příznak v souboru 281 pacientů	Procentové vyjádření	Celkový počet případů s příznakem ze souboru 281 nemocných
Chronická kopřivka	100 %	281
Svědění	21 %	58
Intermitentní febrilie	72 %	203
Artralgie, ale jen výjimečně se známkami artritidy	68 %	192
Bolesti kostí	55 %	155
Úbytek hmotnosti	16 %	45
Lymfadenopatie	26 %	72
Hepatomegalie	9 %	24
Splenomegalie	6 %	17
Neuropatie	7 %	20
Laboratorní znaky, zde uvádíme u každého četnost a počet pacientů, kde byl tento znak vyšetřen		
Zvýšená sedimentace erytrocytů (FW)	97 %	147/179
Leukocytóza (> 10×10 ⁹ /l)	75 %	115/153
Anémie (Hb pod dolní fyziologickou hranici)	63 %	62/98
Hyperostóza na rentgenových snímcích	39 %	57/83
Osteolýza na rentgenových snímcích	1 %	2/149
Artrtida na rentgenových snímcích	0,7 %	1/149
Ložiska zvýšené akumulace na scintigrafii skeletu	85 %	82/97
Scintigrafie skeletu bez patologického nálezu	13 %	13/97
Kostní biopsie s normálním nálezem	43 %	6/14
Kostní biopsie s nálezem sklerózy	29 %	4/14
Kostní biopsie s nálezem zvýšení aktivity osteoblastů a osteoklastů	14 %	2/14
Kostní biopsie s nálezem zánětlivých změn	7 %	1/14

Tab. 5. Klinické jednotky spojené s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM dle doporučení pro diagnostiku a léčbu z roku 2021, Morie Gerz a kol (19). Toto doporučení je z Mayo Clinic, kde stále definují Waldenströmovu makroglobulinemii s pomocí 10% hranice, zatímco poslední mezinárodní kritéria 8. a 10. International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia potvrzují původní Owenova kritéria (17) a neobsahují žádnou procentovou hranici pro lymfoplazmocytární infiltraci nutnou pro stanovení diagnózy a proto pro stanovení diagnózy je pouze zásadní konstatování patologa lymfoplazmocytární infiltrace je nebo není přítomna (48, 49)

	Monoklonální imunoglobulin typu IgM	Příznaky nádorové masy, infiltrace kostní dřene (anémie) anebo lymfadenopatie	Infiltrace kostní dřene > 10 %	Symptomy způsobené monoklonálním IgM
MGUS	+	–	–	–
Asymptomatická (doutnající) Waldenströmová makroglobulinemie	+	–	+	–
S IgM související poruchy (IgM-related disorder) <ul style="list-style-type: none"> ■ chladové aglutininy ■ typ II kryoglobulinu, neuropatie ■ amyloidóza z lehkých řetězců ■ další velmi vzácné poruchy způsobené vazbou M-IgM na antigeny lidského těla 	+	–	±	+
Symptomatická Waldenströmová makroglobulinemie	+	+	+	±

Dnes se do popředí zájmu dostává PET/CT vyšetření. Ve studii 10 pacientů bylo nejčastější anomálií difúzní zvýšené vychytávání ¹⁸FDG v kostní dřeni a/nebo zvýšené vychytávání ¹⁸FDG ve femurech, ale nepozorovali korelaci s léčebnou odpovědí, zatímco výsledky kostní scintigrafie korelovaly aktivitou nemoci (14). Je to vysvětlitelné faktem, že ¹⁸FDG-PET/CT, které bylo použito v této práci, odráží aktivitu buněčného metabolismu, zatímco scintigrafie skeletu odráží míru vychytávání kalcia ve skeletu.

U našich 5 pacientů bylo také provedeno ¹⁸FDG-PET/CT a hyperostotické či osteosklerotické kostní změny, odpovídající kritériím této nemoci, byly popsány na low-dose CT zobrazení celého skeletu. V těchto případech je prováděno zobrazení nazvané „total body“ neboli od „hlavy po paty“, které je schopné ve skeletu detekovat tyto hyperostotické změny při zobrazení kostí metodou low-dose CT. Akumulace ¹⁸FDG byla mírně zvýšená ve femurech případně v pánvi, podobně popisům v citované studii (14).

U jednoho pacienta byl místo ¹⁸FDG použit jako radiofarmakum Na¹⁸F. Toto radiofarmakum dobře znázorňuje ložiska novotvorby kosti, například osteosklerotické metastázy karcinomu prostaty. Radiofarmakum Na¹⁸F je možné použít k detekci hyperostotických změn, které jsou malým kritériem této nemoci, jak ilustruje Obr. 2. Tento typ vyšetření detekuje osteosklerotická či hyperostotická ložiska zřejmě s vyšší senzitivitou než klasická scintigrafie skeletu. Použití ¹⁸FDG-PET/CT nebo Na¹⁸F PET/CT? To je otázka. Klasické ¹⁸FDG-PET/CT je schopno detekovat další patologie, jako například aortitidu (15), jak uvádí citovaná práce, zatímco Na¹⁸F-PET/CT má zatím nejvyšší senzitivu pro průkaz hyperostózy a zřejmě by mohlo zachytit dobře i dynamiku těchto změn. Lze tedy zobecnit, že sledování aktivity nemoci je možné i metodami, které detekují kostní ložiska se zvýšenou depozicí kalcia.

Diagnóza syndromu Schnitzlerové bývá obvykle rozpoznána v době, kdy M-IgM je jen mírně zvýšený a monoklonální gamapatie má charakter IgM-MGUS, který má však tendenci k vývoji, jak prokazuje vývoj koncentrací M-IgM i celkového imunoglobulinu typu IgM v našem souboru pacientů (tabulka 3, graf 3). V práci dvou center z Velké Británie popisují celkem 21 pacientů, kteří splnili kritéria syndromu Schnitzlerové (urtika, teploty, artralgie a kostní bolesti), navíc uvádějí v 47 % hmotnost-

ní úbytek, ve 40% patologickou únavu a ve 21% lymfadenopatie. M-IgM detekovali u 86%. Při mediánu sledování 13 let dekovali transformaci do Waldenströmovy makroglobulinemie nebo IgM myelomu u 20% osob se syndromem Schnitzlerové (7). Tento počet odpovídá známému údaji z Mayo Clinic o počtu transformací IgM-MGUS do morbus Waldenström, případně IgM myelomu: 18% po 10 letech sledování (16).

Takže náš počet dvou transformací při mediánu 8 let sledování s tím koresponduje. Proces transformace je kontinuální, nicméně je přijato arbitrární dělení na IgM-MGUS, asymptomatickou a symptomatickou Waldenströmovu makroglobulinemii.

Základem stanovení diagnózy je vždy histologické vyšetření válečku kostní dřene, získaného trapanobiopsky z lopaty kosti pánevní. Stále platí histologická kritéria, jak je popsal Owen v roce 2003 (17). Mezinárodní klasifikace nemocí definuje diagnózu Waldenströmovy makroglobulinemie (MKN-10 kód C88.0) následovně: Přítomnost M-IgM, infiltrace kostní dřene lymfoplazmocytárním lymfomem – tedy klonálními lymfocyty, lymfoplazmocytoidními buňkami a plazmocytů. Typický imunofenotyp je CD19, CD20, and negativní CD5, CD10, and CD23.

Tento typ lymfomu není tvořen jen jedním morfologickým typem buněk, proto stanovit diagnózu z aspirátu a myelogramu se obvykle nedaří. Histologická diagnóza dle Owena (2003) na rozdíl od mnohočetného myelomu neobsahuje procentové vyjádření patologických buněk v kostní dřeni, i když autoři z Mayo Clinic jednou publikovali jejich verzi vyžadující 10% podíl patologických buněk, což však nebylo akceptováno. Definice dle Owena také neobsahuje hraniční koncentraci M-IgM, protože nekoreluje přesně s mírou infiltrace kostní dřene. Koncentrace M-IgM odvisí také poměru klonálních lymfocytů, lymfoplazmocytů a plazmocytů. Pokud má lymfoplazmocytární infiltrace kostní dřene více patologických lymfocytů a méně patologických lymfoplazmocytů a plazmocytů, tak je tvorba M-IgM nižší, než při vyšším zastoupení patologických plazmocytů, lymfoplazmocytů a při nižším zastoupení patologických lymfocytů (17). To je rozdíl od sekrečního mnohočetného myelomu, u něhož výše koncentrace M-Ig v séru je v přímém vztahu k počtem myelomových buněk v kostní dřeni.

Alternativou pro případ nemožnosti provést trepanobiopsii, třeba pro závažnou koagulopatii, je flowcytometrické vyšetření kostní dřeně. Uvádí se i možnost transformace do mnohočetného myelomu typu IgM, ale tyto případy jsou podstatně vzácnější a odlišit tyto dvě jednotky není zcela jednoduché, jak popisuje Elba (18). Při průkazu M-IgM připadají v úvahu diagnózy uvedené v tabulce 5 (19).

Termín asymptomatická (doutnající) Waldenströmová makroglobulinemie se používá pro případy, kdy v kostní dřeni je jednoznačná infiltrace odpovídající lymfoplazmocytárnímu lymfomu a nejsou přítomny příznaky nemoci, které by zhoršovaly kvalitu života člověka. Termín symptomatická Waldenströmová makroglobulinemie znamená, že tato nemoc již snižuje kvalitu života člověka a je třeba ji léčit. V tabulce 6 uvádíme indikace pro léčbu z roku 2018 (20). Iniciální léčba je v roce 2021 založena stále na kombinaci monoklonální protilátky antiCD20 v kombinaci s alkylačním cytostatikem (cyklofosamid) nebo s bendamustinem a dexametazonem (21). A tuto léčbu jsme použili u našeho pacienta a dosáhli téměř kompletní remise, viz graf 1. Tento pacient zjistil, že po ukončení léčby si již nepotřebuje aplikovat Kineret denně, ale stačí interval 48 hodin.

Jedna práce popisuje použití chemoterapie obsahující antiCD20 protilátku rituximab u pacienta se syndromem Schnitzlerové, jehož IgM gamapatie již měla charakter Waldenströmovy makroglobulinemie. Léčba, která dosáhla kompletní hematologické remise, vedla i k remisi syndromu Schnitzlerové (22). Nicméně ne ve všech případech vedl rituximab k léčebnému efektu, k vymizení příznaků syndromu Schnitzlerové, ale také nevedl k dosažení kompletní nebo téměř kompletní remise Waldenströmovy makroglobulinemie (23–26). Naše zkušenost však potvrzuje publikovanou zkušenost (22), že účinná léčba Waldenströmovy makroglobulinemie, která dosáhne kompletní hematologické remise, nebo téměř kompletní remise, výrazně sníží intenzitu příznaků syndromu Schnitzlerové. Po ukončení této léčby již více než rok se příznaky syndromu Schnitzlerové nevrací při aplikaci anakinry v intervalu 48 hodin, zatímco dříve se vracely již následující den, tedy za 24 hodin, pokud si ji pacient zapomněl píchnout. Z této zkušenosti plyne, že pokud původní MGUS, přítomný při stanovení diagnózy syndromu Schnitzlerové, se postupně transformuje do symptomatické Waldenströmovy makroglobulinemie, je vhodné použít kombinaci obsahující antiCD20 monoklonální protilátku (například rituximab) s nadějí, že při dosažení remise Waldenströmovy makroglobulinemie se zmírní příznaky syndromu Schnitzlerové (22, 24–26).

Role monoklonálního imunoglobulinu typu IgM zůstává nejasná. Zdá se, že jeho kvantita není v přímém vztahu se závažností nemoci (1, 2, 27, 28). V jednom případě se monoklonální imunoglobulin stal prokazatelným až 4 roky po prvních symptomech, takže samotný monoklonální imunoglobulin zřejmě není příčinou této nemoci (2, 27, 28). Z druhé strany jak naše, tak i popsání zkušenosti potvrzují, že léčba kombinací obsahující rituximab redukuje intenzitu choroby. Nevíme však, zda je to díky redukci patologické lymfoplazmocytární populace, nebo redukce fyziologických C20+ lymfocytů.

Je zde další publikace, potvrzující, že potlačení monoklonální gamapatie vedlo k ústupu symptomů nemoci, tentokrát k tomu byl použit ibrutinib (29).

Tab. 6. Indikace pro zahájení léčby Waldenströmovy makroglobulinemie dle „European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias (20)“

Klinické indikace pro léčbu
Horečka způsobená nemocí, noční pocení, úbytek hmotnosti, patologická únava neboli projevy systémové zánětlivé reakce
Lymfadenopatie, která je buď symptomatická, nebo takzvaně „bulky“ (≥5 cm v maximálním rozměru)
Hyperviskozita
Symptomatická hepatomegalie a/nebo splenomegalie
Symptomatická organomegalie nebo infiltrace orgánu či tkáně
Periferní neuropatie způsobená Waldenströmovou makroglobulinémií
Laboratorní indikace pro léčbu
Symptomatická kryoglobulinemie
Anémie způsobená chladovými aglutininy
Imunitní hemolytické anémie a/nebo trombocytopenie
Amyloidóza z lehkých řetězců způsobená Waldenströmovou makroglobulinémií
Nefropatie způsobená Waldenströmovou makroglobulinémií
Anémie, hemoglobin ≤ 100 g/l
Trombocytopenie, počet trombocytů < 100 × 10 ⁹ /l

Přehled léčebných možností syndromu Schnitzlerové

Anakinra

Anakinra je do roku 2007 lékem číslo jedna pro tyto pacienty Přípravek anakinra (Kineret) má ověřenou účinnost u revmatoidní artritidy. Dalšími indikacemi jsou: periodické horečky u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců, kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS). Anakinra je indikována k léčbě CAPS včetně multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID), chronického infantilního neurologického kožního a kloubního syndromu (CINCA), Muckle–Wellsova syndromu (MWS), familiárního chladového autoinflatorního syndromu (FCAS), familiární středozemní horečky (FMF). Další indikací je Stillova nemoc včetně systémové juvenilní idiopatické artritidy (SJIA) a Stillovy nemoci dospělých (Adult-Onset Still's Disease, AOSD). Syndrom Schnitzlerové je natolik vzácný, že by se firmě nevyplatilo organizovat registrační studii. Proto pro léčbu syndromu Schnitzlerové preparátem anakinra je nutno si vždy vyžádat schválení úhrady plátcem zdravotní péče a opakovaně o ně žádat každé 3 nebo 6 měsíců, dle domluvy se zdravotní pojišťovnou. Anakinra je léčbou volby syndromu Schnitzlerové. Pozitivní efekt v této indikaci byl potvrzen velmi četnými publikacemi, citujeme jen vybrané (1, 2, 30, 31, 32). První větší klinická studie je opět z Francie. Léčili celkem 29 pacientů, u všech pozorovali rychlý nástup účinku. Při mediánu sledování 36 (2–79) měsíců se účinnost neměnila. Výsledek léčby hodnotili u 24 (83%) jako kompletní remise a u 5 (17%) jako parciální remise. V průběh sledování se u dvou pacientů byla prokázána transformace do Waldenströmovy makroglobulinemie a v jednom se zjistila AA-amyloidóza (32). Další větší studie obsahovala 21 pacientů, anakinra dosáhla u 95% kompletní dlouhodobé remise (33). Velmi dobrou účinnost potvrdila i další evropská studie popisující léčbu 11členného souboru pacientů s anakinrou (34). A není bez zajímavosti, že francouzští specialisté na autoinflatorní choroby zveřejnili popis nové klinické jednotky, blízké syndromu Schnitzlerové: kombinaci monoklonál-

ní gamapatie, artralgií a rekurentních horeček také léčitelné anakinrou (35). V jednom případě byla anakinra použita v případě souběhu syndromu Schnitzlerové a Castlemanovy nemoci s léčebným úspěchem (36) a tato publikace otevírá cestu k použití anakinry také u Castlemanovy nemoci.

Canakinumab

Canakinumab (Ilaris) je monoklonální protilátka proti IL-1 β . Canakinumab má dlouhý poločas (23–26 dní), a to umožňuje další intervaly mezi injekcemi. V roce 2020 je dle SÚKLu canakinumab indikován pro léčbu kryopyrin asociovaného periodického syndromu (CAPS) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let, pro Muckle-Wellsův syndrom (MWS), pro multisystémové zánětlivé onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID), nebo pro léčbu chronického infantilního neurologického kožního a kloubního syndromu (CINCA), pro léčbu těžkých forem familiárního chladového autoinflamatorního syndromu (FCAS), pro léčbu familiární chladové kopřivky (FCU). Podobně jako u anakinry, syndrom Schnitzlerové sice není ve výčtu oficiálních indikací, ale jeho účinnost u syndromu Schnitzlerové byla doložena četnými studiemi (37–40). V letech 2011–2020 bylo identifikováno 7 publikací popisujících léčbu celkem 34 pacientů se syndromem Schnitzlerové. Kumulativní doba sledování byla 253 měsíců a pět studií mělo medián sledování delší než 12 měsíců. Léčba canakinumabem dovedla 58,6 % pacientů do kompletní remise, u všech ostatních pacientů byla dosažena parciální remise. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly infekce. Jeden pacient zemřel na sepsi způsobenou atypickou mykobakteriální infekcí. Tato analýza tedy potvrzuje velmi dobrou účinnost. Srovnávací studie anakinry a canakinumabu zatím nebyla provedena. Canakinumab je dle této analýzy nutno považovat za lék podobně účinný jako anakinra (41). Měsíční léčba tímto preparátem je však podstatně nákladnější, což limituje jeho použití v praxi.

Tocilizumab

Léčba pomocí protilátky proti interleukinu-6 zvaná tocilizumab byla popsána taktéž jako účinná u syndromu Schnitzlerové, nicméně v roce 2021 je průběh léčby tocilizumabem popsán v nevelkém počtu popisů případů. V jedné publikaci je sice popsána kompletní léčebná odpověď, další publikace hodnotí léčebný efekt jako variabilní (42–46). V roce 2021 byla publikována berlínskými autory klinická studie, v níž bylo 9 pacientů léčeno tocilizumabem. Autoři došli k závěru, že tocilizumab snižuje intenzitu klinických příznaků a snižuje hodnotu zánětlivých markerů. V průběhu léčby však docházelo ke ztrátě účinnosti, a tak autoři dospěli k závěru, že tocilizumab je vhodné otestovat u pacientů, kteří nereagují na jiné anticytokinové terapie. Takže tocilizumab se zatím nedostal do rutinní praxe v této indikaci (47).

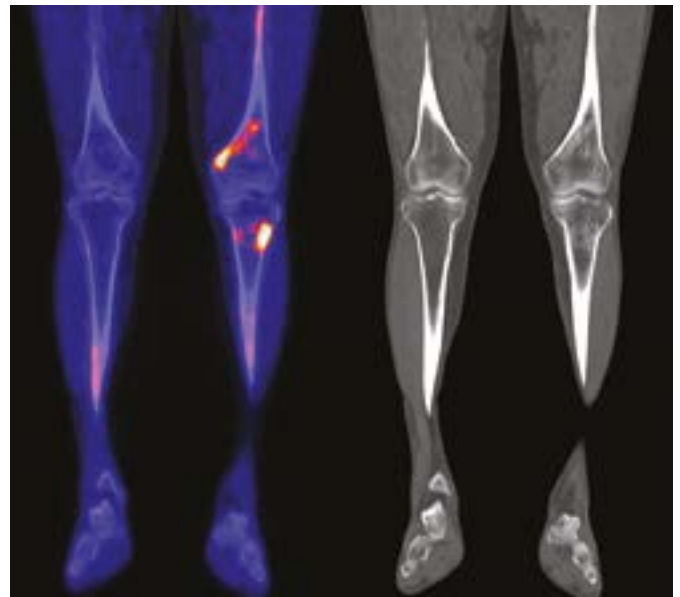
Závěr

Domníváme se, že i u nás je hodně pacientů s nediagnostikovaným syndromem Schnitzlerové, podobně jak to bylo odhaleno při skríninku této choroby u všech osob s IgM-MGUS na Mayo Clinic (10). K diferenciální diagnóze zde může pomoci detekce osteosklerotických kostních změn u pacientů stěžujících si na bolesti kostí, které u revmatických chorob nebývají. Je však nutno použít citlivé detekční metody, scintigrafii skeletu,

Obr. 1. Pacient před a po užívání anakinry



Obr. 2. PET CT zobrazení pacienta č 2 DKK NaF a CT



CT skeletu. Nejcitlivější je PET/CT s fluoridovým radiofarmakem jak ilustruje Obr. 2. V našem případě osteosklerotická ložiska odhalilo často low-dose CT zobrazení skeletu při provedení ^{18}F -PET/CT (2, 13). Osteosklerotická ložiska mohou vzbudit podezření na syndrom Schnitzlerové, i když bývají i u dalších autoinflamatorních chorob. A pak již srovnání příznaků a nálezů s kritérii v tabulce 1 umožní stanovit diagnózu.

Anakinra představuje v roce 2021 lék volby pro syndrom Schnitzlerové (7, 32, 33, 34). Jeho účinnost s délkou podávání se snižuje. Dle počtu publikací je vidět, že v zahraničí již canakinumab (Ilaris), začíná anakinře konkurovat. Při účinné léčbě anakinrou je zřetelná normalizace CRP, amylopeptidu-A, případně dalších zánětlivých markerů, ale i míry vychytávání radiofarmaka při scintigrafii skeletu nebo při ^{18}F -PET/CT (1, 7).

V průběhu léčby je nutno monitorovat M-IgM, ale i celkový imunoglobulin typu IgM a volné lehké řetězce s cílem včas podchytit transformaci IgM-MGUS do symptomatické formy Waldenströmovy makroglobulinemie a podat odpovídající léčbu. Úspěšná léčba symptomatické formy Waldenströmovy makroglobulinemie může snížit aktivitu syndromu Schnitzlerové. Ojedinele jsou popsány i případy kompletního vymizení syndromu Schnitzlerové při dosažení kompletní remise Waldenströmovy makroglobulinemie (22). A proto tato nemoc patří současně do autoinflamatorních chorob, ale i do monoklonálních gamapatií, budou ji i nadále léčit hematologové, kteří mají praxi v diagnostice a léčbě monoklonálních gamapatií.

LITERATURA

1. de Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 41–45.
2. Mulla E, Neame R. Delayed development of the IgM paraprotein in Schnitzler's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2015; 44: 521–522.
3. Willekens I, Walgraeve N, Goethals L et al. Correlative bone imaging in a case of Schnitzler's syndrome and brief review of the literature. *Hell J Nucl Med* 2015; 18: 71–73.
4. Hrodek O. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity *Transfuzie a hematologie dnes*. 2013; 19(4): 214–215.
5. Janíková-Obořilová, Adam Z. Schnitzlerův syndrom *Vnitřní lék* 1998; 44 (7): 423–4274.
6. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F et al. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 37–44.
7. Simon A, Asli B, Braun-Falco M et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013; 68: 562–568.
8. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(Suppl 6): 31–43.
9. Basile C, Rossi L, Casucci F et al. Kidney involvement in the Schnitzler syndrome, a rare disease. *Clin Kidney J*. 2017; 10(6): 723–727. doi: 10.1093/ckj/sfx077.
10. Jain T, Offord CP, Kyle RA, Dingli D. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity. *Haematologica*. 2013; 98(10): 1581–1585. doi: 10.3324/haematol.2013.084830.
11. Terpos E, Asli B, Christoulas D, Brouet J-C, Kastiris E, Rybojad M et al. Increased angiogenesis and enhanced bone formation in patients with IgM monoclonal gammopathy and urticarial skin rash: new insight into the biology of Schnitzler syndrome. *Haematologica*. 2012; 97(11): 1699–1703.
12. Niederhauser BD, Dingli D, Kyle RA, Ringle MD. Imaging findings in 22 cases of Schnitzler syndrome: characteristic Para-articular osteosclerosis, and the "hot knees" sign differential diagnosis. *Skeletal Radiol*. 2014; 43(7): 905–915.
13. Darrieutort-Laffite C, Ansqer C, Aubert H et al. Rheumatic involvement and bone scan features in Schnitzler syndrome: initial and follow-up data from a single-center cohort of 25 patients. *Arthritis Res Ther*. 2020; 22(1): 272. doi: 10.1186/s13075-020-02318-5.
14. Alix L, Néel A, Cador B et al. Diagnostic value of 18-F fluorodeoxyglucose PET/CT and bone scan in Schnitzler syndrome. *Autoimmunity*. 2019; 52(7–8): 264–271. doi: 10.1080/08916934.2019.1680649.
15. Bursztejn AC, Imperiale A, Lipsker D. Aortitis: A new feature of Schnitzler syndrome. *JAAD Case Rep*. 2017; 3(5): 454–456. doi: 10.1016/j.jidcr.2017.06.016. PMID: 28971133; PMCID: PMC5602823.
16. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003; 102(10): 3759–3764.
17. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003; 30(2): 110–115.
18. Elba S, Castellino A, Soriasio R et al. Immunoglobulin M (IgM) multiple myeloma versus Waldenström macroglobulinemia: diagnostic challenges and therapeutic options: two case reports. *J Med Case Rep*. 2020; 14(1): 75. doi: 10.1186/s13256-020-02380-2. PMID: 32564775; PMCID: PMC7310052.
19. Gerz MA: Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Amer J Hematol*. 2021; 96(2): 258–269.
20. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Lukemia*. 2018 Sep; 32(9): 1883–1898. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30038381.
21. Kastiris E, Leblond V, Dimopoulos MA, ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv41–iv50. doi: 10.1093/annonc/mdy146.
22. Aouba A, Pressiat C, Pricopi M et al. Complete remission of Schnitzler syndrome and Waldenström macroglobulinemia under rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone. *Dermatology* 2015; 230(1): 18–22.
23. Cascavilla N, Bisceglia M, D'Arena G. Successful treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra after failure of rituximab trial. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23(2): 633–636.
24. Murota H, Shoda Y, Ishibashi T et al. Improvement of recurrent urticaria in a patient with Schnitzler syndrome associated with B-cell lymphoma with combination rituximab and radiotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(6): 1070–1075.
25. Eiling E, Möller M, Kreiselmaier I et al. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2): 361–364.
26. Ramadan KM, Eswedi HA, El-Agnaf MR. Schnitzler syndrome: a case report of successful treatment using the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Br J Dermatol* 2007; 156(5): 1072–1074.
27. Husak R, Nestoris S, Goerdts S et al. Severe course of chronic urticaria, arthralgia, fever and elevation of erythrocyte sedimentation rate: Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy? *Br J Dermatol* 2000; 142: 581–582.
28. Cristina T, Varella N, Nishimura MY et al. Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 272–273.
29. Jani P, Vissing MB, Ahmed S et al. Ibrutinib for the Management of Schnitzler Syndrome: A Novel Therapy for a Rare Condition. *J Oncol Pract*. 2018; 14(6): 387–388. doi: 10.1200/JOP.18.00050. Epub 2018 Mar 20.
30. Doležalová P. Nové indikace léčby anakinrou *Farmakoterapie (Praha, Print)* 2019; 15(3): 333–337.
31. Šedivá, A, Sliva J, Doležalová P et al. Anakinra *Farmakoterapie (Praha, Print)* 2011; 7(6): 621–629.
32. Néel A, Henry B, Barbarot S et al. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: A French multicenter study. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1035–1041.
33. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JI et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood*. 2018; 131(9): 974–981. doi:10.1182/blood-2017-10-810366.
34. Vanderschueren S, van der Veen A. The Schnitzler syndrome: chronic urticaria in disguise: a single-centre report of 11 cases and a critical reappraisal of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35(1): 69–73.
35. Giurgea I, Grateau G, Georgin-Lavialle S; French Network of Dysimmune Disorders Associated with Hemopathies. Monoclonal Gammopathy, Arthralgias, and Recurrent Fever Syndrome: A New Autoinflammatory Syndrome? *J Rheumatol*. 2019; 46(11): 1535–1539. doi: 10.3899/jrheum.181204.
36. Soudet S, Fajgenbaum D, Delattre C et al. Schnitzler syndrome co-occurring with idiopathic multicentric Castleman disease that responds to anti-IL-1 therapy: A case report and clue to pathophysiology. *Curr Res Transl Med*. 2018; 66(3): 83–86. doi: 10.1016/j.retram.2018.06.001.
37. Gorodetskiy VR, Salugina SO, Fedorov ES. Increasing the Interval of Canakinumab Administration Effectively Supports the Remission of Schnitzler's Syndrome. *Case Rep Rheumatol*. 2018; 2018:5416907. doi: 10.1155/2018/5416907. PMID: 29850358; PMCID: PMC5925130.
38. Fujita Y, Asano T, Sakai A et al. A case of Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy successfully treated with canakinumab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021; 22(1): 257. doi: 10.1186/s12891-021-04120-z. Betraíns A, Staelis F, Vanderschueren S. Efficacy and safety of canakinumab treatment in schnitzler syndrome: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50(4): 636–642. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.002.
39. Krause K, Tsianakas A, Wagner N et al. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4): 1311–1320.
40. Krause K, Bonnekoh H, Ellrich A et al. Long-term efficacy of canakinumab in the treatment of Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145(6): 1681–1686.e5. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.909.
41. Betraíns A, Staelis F, Vanderschueren S. Efficacy and safety of canakinumab treatment in schnitzler syndrome: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50(4): 636–642. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.002.
42. Krause K, Feist E, Fiene M et al. Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 848–850.
43. Claus J, Vanderschueren S. Variable Responses to Tocilizumab in Four Patients with Schnitzler Syndrome. *J Clin Immunol* 2019; 39(4): 370–372.
44. Yan R, Cao W, Liu X, Li F, Shen M. A Chinese case series of Schnitzler syndrome and complete remission in one tocilizumab-treated patient. *Clin Rheumatol*. 2020; 39(12): 3847–3852.
45. Kluger N, Bessis D, Guillot B. Tocilizumab as a potential treatment in Schnitzler syndrome. *Med Hypotheses* 2009; 72(4): 479–480.
46. Więsik-Szewczyk E, Felis-Giemza A et al. Schnitzler Syndrome in a 27-Year-Old Man: Diagnostic and Therapeutic Dilemma in Adult Auto-Inflammatory Syndromes A Case Report and Literature Review. *Int J Gen Med*. 2020; 13: 713–719. doi: 10.2147/IJGM.S265482
47. Bonnekoh H, Frischbutter S, Roll S et al. Tocilizumab treatment in patients with Schnitzler syndrome: An open-label study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; S2213–2198(21)00152-5. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.024.
48. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol*. 2020; 7(11): e827–e837. doi:10.1016/S2352-3026(20)30224-6.
49. Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, Kyle RA et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016; 175(1): 77–86. doi: 10.1111/bjh.14196.

Recidivující asfyktická zástava oběhu – neobvyklá manifestace SLE

Adam Lukáč, Hana Matějovská Kubešová

Klinika interní, geriatric a praktického lékařství, Fakultní nemocnice Brno

Případ čtyřicetileté ženy po dvou asfyktických zástavách v intervalu několika měsíců s nálezem difúzní alveolární hemoragie nejasné etiologie zjištěné až v průběhu hospitalizace v našem zdravotnickém zařízení. Po stanovení správné diagnózy systémového lupusu erythematodes byla zahájena adekvátní terapie s úspěšným navozením remise onemocnění a navrácením pacientky do normálního života.

Klíčová slova: systémový lupus erythematodes, oběhová zástava, difúzní alveolární hemoragie, diagnostika, terapie.

Recurrent respiratory arrests – an unusual manifestation of SLE

We report on a case of a 40-year-old female who presented with two respiratory arrests occurring a few months apart. The investigations performed in our hospital during admission showed diffuse alveolar haemorrhage of unknown aetiology. Once the correct diagnosis of systemic lupus erythematosus was made, adequate treatment was initiated. This induced remission of the disease and allowed the patient to return to her normal life.

Key words: systemic lupus erythematosus, circulatory arrest, diffuse alveolar hemorrhage, diagnosis, therapy.

Úvod

Systémový lupus erythematodes (SLE) je autoimunitní onemocnění charakterizované širokým spektrem klinických projevů, které jsou vyjádřením různorodého postižení orgánově nespecifickými autoprotílátkami. Toto onemocnění postihuje kůži, klouby, ledviny, srdce, cévy, plíce a centrální nervový systém. Uvedená rozmanitost možných klinických projevů vede ve většině případů k opožděnému stanovení správné diagnózy.

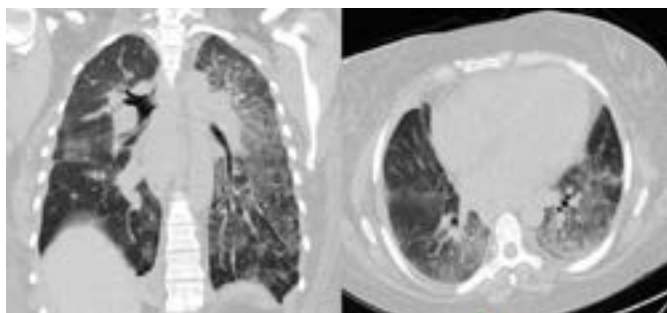
Nejčastějším je postižení kůže, týká se až 80 % nemocných. V obecném povědomí je motýlovitý exantém obličeje. Kožní postižení se vyskytuje i ve formě akutního papulózního exantému obličeje, šíje a horní části trupu. Méně častý je diskoidní lupus, který se projevuje hypopigmentací a atrofií kůže na oslněných částech těla. Kloubní postižení zasahuje přibližně stejně vysoký podíl nemocných SLE, jako kožní postižení, projevuje se akutním nebo chronickým zánětem jednoho nebo vícero kloubů. Rovněž postižení nervového systému patří k častým manifestacím lupusu, bylo popsáno až 19 různých typů neuropsychiatrických projevů této nemoci. Nejčastějším plicním postižením je pleuritida, která postihuje 30–60 % nemocných SLE,

vážnější je však lupusová pneumonitida, která může vést k difúznímu alveolárnímu krvácení (1). Alveolární krvácení se projevuje rychlou alterací stavu nemocného, která může progredovat až do syndromu dechové tísně dospělých – ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome). Histopatologickým korelátem difúzního alveolárního krvácení je mikroangiitida s nekrózou alveolárních kapilár, arteriol a malých muskulárních arteriol (2). Následující kazuistika nabízí retrospektivní pohled na případ čtyřicetileté pacientky s opakující se respirační a oběhovou zástavou nejasné etiologie.

Případová studie

V předchorobí pacientka již trpěla dlouhodobými potížemi – námahovou dušností, chronickými otoky dolních končetin a recidivujícími infekcemi. Pacientka byla delší dobu rezignovaná k dlouhodobému řešení svých zdravotních problémů. Na pacientku bylo, i přes její relativně nízký věk, nahlíženo jako na polymorbidní osobu s nižší compliance. V anamnéze se kromě chronických otoků dolních končetin při lymfedému s recidivujícím erysipelem vyskytovala Hashimotova struma s tyreotoxikózou a asthma bronchiale. Přes dispenzarizaci

Obr. 1. CT hrudníku při přijetí – splyvavé konsolidace plic bilaterálně. Publikováno se svolením KRMN FN Brno

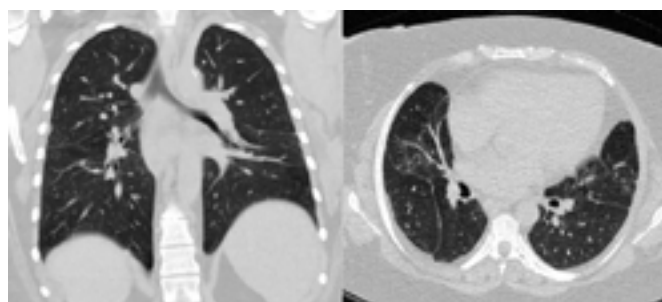


u ambulantních specialistů absentovala zmínka o laboratorním vyšetření proteinurie. Po dramatickém zhoršení stavu pacientky a úspěšné resuscitaci, 5 měsíců před hospitalizací v našem zařízení, byla tato alterace vyhodnocena jako ARDS při těžkém dekompenzovaném asthma bronchiale, bez hlubšího došetření etiologie. Bez objasněné příčiny a kauzální léčby směřovala pacientka k dalšímu, nebezpečnému relapsu onemocnění.

Pacientka byla přivezena na urgentní příjem naší nemocnice rodinou pro akutní dechovou tíseň. Při přijetí byla pacientka somnolentní, reagující motoricky na slovní výzvu, patrná byla cyanóza rtů. Vstupní saturace krve kyslíkem byla 77 %. Sestra pacientky oznamuje, že obdobný stav již nastal před 5 měsíci, kdy byla pacientka hospitalizována v jiném zdravotnickém zařízení. Vzhledem k poruše vědomí a hyposaturaci předáváme pacientku kolegům anesteziologům. Bezprostředně po předání pacientky dochází k prohloubení desaturace, zástavě dechu a oběhu. Po zahájení resuscitace, při intubaci, bylo odsáváno množství zpěněné krve z dýchacích cest. Po 5 minutách resuscitace došlo k obnově oběhu. Po iniciální stabilizaci byla provedena akutní bronchoskopie, která odhalila krvácení z periferních bronchů bilaterálně, bez nálezu jasného zdroje krvácení. V hlavních dechových cestách byla intaktní sliznice bez známek krvácení. Byla doplněna CT angiografie plicnice, která sice nepotvrdila plicní embolii, ale v parenchymu plic detekovala rozsáhlé nespecifické bilaterální okrsky konsolidace plicní tkáně (Obr. 1).

V laboratorních vyšetřeních vstupně dominovala těžká respirační acidóza (pH: 6,8, pCO₂: 12 kPa, pO₂: 11,3 kPa), leukocytóza (22,7 × 10⁹/l; norma: 4–9 × 10⁹/l) a lehká mikrocytární anémie (hemoglobin: 102 g/l; norma: 120–160 g/l; MCV: 75,9 fl; norma: 84–96 fl), lehká elevace CRP (25,1 mg/l; norma: 0–5 mg/l). Následující den po přijetí byla provedena bronchoskopická kontrola – nález na dechových cestách byl bez zásadní změny (ulpívající čerstvá krev na stěnách bronchu). Při bronchoskopii byla provedena transbronchiální biopsie. Histologický nález popisoval známky minimální chronické bronchitidy. Též byla provedena bronchoalveolární laváž, kde mikrobiologické nálezy byly negativní a cytologie pouze s nálezem erytrocytů a neutrofilů. Vzhledem k bronchoskopickému nálezu bylo pomýšleno na ANCA asociovanou vaskulitidu, proto byl odebrán panel autoprotilátek a zahájena terapie cyklofosfamidem s kortikoidy ve vysokých dávkách (125 mg methylprednisolonu na den). Následovalo promptní

Obr. 2. Kontrolní CT s odstupem 3 let od primodiagnostiky SLE. Publikováno se svolením KRDG FN Brno



zlepšení klinického stavu pacientky s odpojením od UPV, extubací a probuzením do plného vědomí.

Pacientka byla poté přeložena do naší péče na standardní oddělení. Po kolektivní domluvě jsme ukončili terapii cyklofosfamidem, pokračovali jsme v kortikoterapii ve schématu dle Meduriho (léčba ARDS) s postupnou deeskalací dávky. Laboratorně progredovala středně těžká mikrocytární anémie (hemoglobin: 84 g/l, MCV 77 fl), těžká hypoproteinemie (celková bílkovina séra: 41,2 g/l; norma: 64–79 g/l), hypoalbuminemie (albumin: 27,2 g/l; norma: 34–53 g/l), a nízké hladiny zánětlivých parametrů (CRP 3,1 mg/l). V klinickém nálezů byly nápadné masivní, tuhé otoky dolních končetin chronického charakteru, poslechově byly přítomné krepitace při bázích plic bilaterálně.

V moči detekována masivní proteinurie, došetřením prokázán plně vyjádřený nefrotický syndrom.

Pro obezitu pacientky jsme, po konzultaci s nefrologickým pracovištěm, požadovali bioptické vyšetření ledviny na nefrologické klinice VFN Praha. Mezinemocniční překlad nicméně neproběhl – musel být odložen pro recidivu dušnosti, s drobnou hemoptýzou. Následovalo doplnění další bronchoskopie, kde byl tentokrát zachycen obraz difuzní alveolární hemoragie. V mezičase již byly k dispozici výsledky vyšetření autoprotilátek, pozitivní výsledky byly v třídě autoprotilátek ANA a anti-dsDNA a snížení hladin proteinů komplementu (C3: 0,68 g/l; norma: 0,83–1,93 g/l; C4: 0,12 g/l; norma: 0,13–0,39 g/l). I bez histologické verifikace navracíme terapii cyklofosfamidem a vysokou dávkou kortikoidů (střídání dávky 1 g methylprednisolonu à 2 dny, společně s 80 mg methylprednisolonu à 2 dny), a to vzhledem k vysoce suspektní akutní lupusové pneumonitidě. Opět nastává promptní regrese potíží, stav dovolil překlad na nefrologickou kliniku VFN v Praze. Po překladu byla biopticky verifikovaná difuzní sklerotizující lupusová nefritida. Na základě upřesnění diagnózy bylo pokračováno v zahájení terapie cyklofosfamidem a vzhledem k rychlému zlepšení stavu bylo možno již po 7 dnech přejít do ambulantního režimu podání.

Následující měsíce bylo v indukční terapii podáno celkem 7 cyklů cyklofosfamidu à 1 g současně s kortikoidy. Pacientka se vrací do běžného života, a to bez větších potíží. Po čtyřech měsících indukční terapie byla pacientka převedena na terapii mykofenolátem mofetilem v dávce 1 g/den. Dávka kortikoidů byla postupně deeskalována na 4 mg methylprednisolonu na den. Do udržovací terapie byl přidán hydroxychlorochin v dávce 200 mg/den. Po 20 měsících této terapie

Tab. 1. Parametry funkčního vyšetření plic a proteinurie před imunosupresivní terapií a po stabilizaci stavu. Použité zkratky: n. h.: náležitě hodnoty; IVC: inspirační vitální kapacita; FEV1: usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; TLC: celková plicní kapacita

	Při diagnóze	Po léčbě
IVC	39% n. h.	80% n. h.
FEV 1	36% n. h.	73% n. h.
TLC	55% n. h.	79% n. h.
Proteinurie	9,31 g/24 hod.	pod 40 mg/24 hod.

v kontrolních laboratorních vyšetřeních trvá regrese laboratorních patologií včetně proteinurie a zlepšení parametrů funkčního vyšetření plic (Tab. 1). Nicméně pro nově diagnostikovanou trombocytopenii, která je vyhodnocena jako nežádoucí účinek imunosupresivní léčby, je mykofenolát mofetil nahrazen azathioprinem. Po měsíci nové terapie byl však stav pacientky komplikován komunitní pneumonií, která vyžadovala parenterální antibiotickou terapii za hospitalizace. Po této infekční komplikaci byla opět navržena imunosupresivní terapie mykofenolátem mofetilem. Pacientka pokračuje na této zavedené udržovací terapii v ambulantním režimu dosud, tedy více než pět let po primodiagnostice SLE.

Diskuze

Nejzávažnější z plicních postižení při SLE je akutní pneumonitida s difúzní alveolární hemoragií (DAH). Tato patologie byla diagnostikována ve výše popsaném případě. Difúzní alveolární hemoragie je projevem plicní vaskulitidy asociované s SLE. Je to vzácná, ale závažná manifestace SLE, která je spojená až s 90% mortalitou. Tento projev postihuje nicméně méně než 5% nemocných lupusem. Více versa až u 20% pacientů s difúzní alveolární hemoragií vede tento stav k primodiagnostice SLE (3). Zásadní je tedy zvažovat autoimunitní postižení vždy v případě difúzní alveolárního krvácení. Pro časnou diagnostiku s určením etiologie DAH má podstatný vliv provedení emergentní bronchoskopie s bronchoalveolární laváží (BAL). Pro DAH je charakteristické progresivní hemoragické zbarvení v následujících porcích BAL s cytologickým nálezem siderofágů. V rámci diferenciální diagnostiky difúzní alveolární hemoragie je nutno primárně pomýšlet na ANCA-asociované vaskulitidy. Nejčastější příčinou DAH je granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida, které jsou etiologií téměř poloviny všech případů DAH (1). Dalšími častými příčinami DAH je Goodpastureův syndrom a SLE (4). Nejčastější

neinfekční příčiny difúzní alveolární hemoragie shrnuje přehledová tabulka (Tab. 2).

Pacienti se sekundárním antifosfolipidovým syndromem (hyperkoagulační stav způsobený autoprotilátkami proti koagulačním faktorům, které obsahují fosfolipidy) jsou ve vyšším riziku difúzní alveolární hemoragie, obzvláště pokud nemají anamnézu trombotické příhody. Tento fakt naznačuje, že se nejedná o komplikaci antikoagulační terapie, ale o výsledek dosud ne zcela objasněného mechanismu cévního postižení (5). Ve výše popsaném případě pacientky nebyly autoprotilátky patognomické pro antifosfolipidový syndrom (ACLA, anti β 2-glykoprotein I) detekovány.

Léčba těžkého postižení plic při SLE je založena na podání intravenózních kortikoidů, cyklofosfamidu, eventuálně plazmaferéze, či podání intravenózních imunoglobulinů (6). Kombinace kortikoterapie a cyklofosfamidu se jeví jako neoptimálnější terapie DAH, která je asociovaná s největším přežitím těchto pacientů. Plazmaferéza je léčebná strategie vyhrazená pro pacienty s DAH, u kterých nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi terapií cyklofosfamidem a kortikoidy (7).

Terapie intravenózními imunoglobuliny (IVIG) bývá indikovaná u pacientů s DAH až po selhání předchozích terapeutických možností. Další skupinou indikací IVIG jsou pacienti s vážným orgánovým postižením při SLE, u kterých konkomitantně probíhá infekce, je přítomna hypogammaglobulinemie, nebo je přítomná autoimunitní trombocytopenie, či autoimunitní anémie (8).

U naší pacientky byla, vzhledem k závažnému multiorgánovému postižení, zvolena pulzní terapie cyklofosfamidem v režimu v dávce 1 g á 3 týdny s kortikoterapií. Při velice dobré klinické odpovědi na zvolenou terapii nebyla indikována plazmaferéza ani podání IVIG. Celkem bylo podáno 7 pulzů cyklofosfamidu, postupně byla detrahoována dávka kortikoidů, jak již bylo zmíněno výše. Velice uspokojivý klinický stav pacientky umožnil časný převod na udržovací terapii mykofenolátem mofetilem a malou dávkou kortikoidů, na které je pacientka stabilní do dnešních dní.

Závěrem: komplexní přístup v rámci diferenciální diagnostiky nejasné etiologie různorodých potíží může adekvátní diagnostikou předejít katastrofálním fulminantním stavům. Zejména pohled internisty může časně rozlišit autoimunitní etiologii, rychle nasměrovat pacienta ke specialistovi a takto významně snížit riziko vážného poškození zdraví.

Tab. 2. Nejčastější neinfekční příčiny difúzní alveolární hemoragie, typický klinický obraz a paraklinický nález (9)

Příčina DAH	Typická klinická manifestace	Serologický, histologický nebo radiologický nález
SLE	Žena, druhé/třetí decénium, renální selhání	ANA, anti-dsDNA, hypokomplementemie, depozita imunokomplexů dle renální biopsie
Granulomatóza s polyangiitidou	Muž, páté decénium, chronický zánět horních cest dýchacích	c-ANCA, antiPR3, noduly na RTG/CT hrudníku, pauciimunitní fokálně a segmentárně nekrotizující glomerulonefritis
Mikroskopická polyangiitida	Celkové nespecifické příznaky, pulmorenální syndrom	p-ANCA, anti-MPO, negativní nález renální biopsie
Goodpastureův syndrom	Muž, druhé decénium, kuřák, selhání ledvin, hemoptýza/DAH, mikroskopická hematurie	anti-GBM, C3, IgG, lineární imunofluorescence glomerulární bazální membrány
Antifosfolipidový syndrom	Žena, anamnéza trombotických příhod a/nebo potratů	antikardiolipinové protilátky, anti β 2-GP 1, lupus antikoagulans
Mitrální regurgitace/stenóza	Anamnéza bolestí na hrudi, dušnost, periferní otoky dolních končetin	elevace NTproBNP, známky městnání v malém oběhu, dilatace levé síně dle ECHO srdce

LITERATURA

1. Češka R, Štulc T, Tesář V, Lukáš M. Interna. Svazek 3 / Richard Češka a kolektiv; pořadatelé T. Šulc, V. Tesář, M. Lukáš. 2020. ISBN 9788075537829.
2. Horák P, Skácelová M, Vymětal J, Schubertová M. [Life threatening manifestations of lupus and antiphospholipid syndrome in internal medicine]. Vnitřní lékařství [online]. 2018, 64(2), 136-145 [cit. 2021-02-24]. ISSN 0042773X.
3. Kobe H, Arita M, Kadoba K, Niwa T, Tokioka F, Ishida T. Acute onset systemic lupus erythematosus interstitial lung disease: A case report. Respiratory Medicine Case Reports [online]. 2021, 32(101329-) [cit. 2021-02-08]. ISSN 22130071. Dostupné z: doi:10.1016/j.rmcr.2020.101329
4. Němec P et al. Revmatologie pro praxi. První vydání. Praha: Mladá fronta, 2016. 639 s. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-4132-4.
5. Amarnani R, Yeoh S, Wincup C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Frontiers in Medicine [online]. 2021, 7 [cit. 2021-02-17]. ISSN 2296858X. Dostupné z: doi:10.3389/fmed.2020.610257
6. Daniel JW. Lupus: The Essential Clinician's Guide. 2014. ISBN 9780199361960.
7. Nieto-Aristizábal I, Martínez T, Urbano MA et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a single-center experience with 63 patients. Lupus [online]. 2019, 28(13), 1566-1570 [cit. 2021-02-20]. ISSN 14770962. Dostupné z: doi:10.1177/0961203319883680.
8. Al-Adhoubi NK, Bystrom J. Systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar hemorrhage, etiology and novel treatment strategies. Lupus [online]. 2020; 29(4): 355-363 [cit. 2021-02-20]. ISSN 09612033. Dostupné z: doi:10.1177/0961203320903798 .
9. Lundgren MC, Molitor JA, Spilseth B, Adeyi O. A Fatal Case of Diffuse Alveolar Hemorrhage in the Setting of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Review of Noninfectious Causes of Acute Pulmonary Hemorrhage in Adults. Case Reports in Rheumatology [online]. 2021: 1-7 [cit. 2021-04-13]. ISSN 20906889. Dostupné z: doi:10.1155/2021/6620701.

KNIŽNÍ NOVINKY

**Kardiologie****Bible všech kardiologů v Česku i na Slovensku**

Miloš Táborský, Josef Kautzner, Aleš Linhart, Robert Hatala, Eva Goncalvesová, Peter Hlivák a kolektiv Nakladatelství GRADA vydává ve spolupráci s Českou kardiologickou společností výjimečnou publikaci Kardiologie, s níž pomyslně oslaví své třicáté narozeniny vydáváním kvalitní odborné literatury.

Tato objemná publikace je z praktického hlediska rozdělena do několika částí. Obsahuje totiž mimořádně rozsáhlou obrazovou dokumentaci včetně videí. Sestává tudíž celkem z deseti svazků, které jsou uloženy ve dvou boxech.

První pětice svazků se zabývá tématem kardiovaskulárních onemocnění a vyšetřovacími metody v kardiologii. Dále rozebírá aterosklerotická a žilní onemocnění, srdeční selhání a arytmiologii. Zbývající části se dotýkají chlopenních vad, kardiomyopatie, preventivní kardiologie, plicních kardiovaskulárních onemocnění a kardiovaskulárních onemocnění v definovaných populacích.

V kapitolách popisujících dynamické jevy najde čtenář odkazy – QR kódy nebo prokliky – na videa. Díky této názorné prezentaci je snazší pochopit danou problematiku.

Je určena pro kardiology, internisty a další související obory a mimo jiné také pro studenty medicíny. Autorský kolektiv je složen z více než osmdesáti českých i slovenských špiček z oboru a z dalších předních pracovišť.

Vydáno 22. března 2021, formát: 205 x 295

Svazek I-V

1 136 stran, ISBN: 978-80-271-1439-9

Svazek VI-X

1 120 stran, ISBN: 978-80-271-1997-4

**Operační polohy****Kolektiv autorů**

Publikace je obrazovým manuálem operačních poloh pro jednotlivé operační výkony, včetně robotických operací. Popisuje 27 operačních poloh, každá z nich je názorně dokumentována dvěma až třemi fotografiemi s úpravami a doplňky stolu, popřípadě polohou pacienta.

Základní fotografie doplňují snímky příslušenství k operačnímu stolu, tj. roušek a podložek (většinou gelových), fixačních pásů ke konkrétní operační poloze.

Ve většině případů jsou pro snazší pochopení komponenty k operačnímu stolu označeny na fotografiích čísly.

Publikace tohoto druhu je na našem trhu dosud ojedinělá.

www.grada.cz

Cena: 169 Kč

Liver cirrhosis and pregnancy: a case report and review of literature

Veronika Zvárová^{1,2}, Jiří Dolina^{1,2}, Michal Šenkyřík^{1,2}, Radek Kroupa^{1,2}, Lubomíra Hornáková^{1,2}, Petr Jabandžiev^{2,3,4}, Štěpán Hrabovský^{2,5}, Marta Číhalová^{2,6}, Jakub Hustý^{2,7}, Kornelia Mytsak², Lumír Kunovský^{1,2,8}

¹Department of Gastroenterology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Czech Republic

²Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³Department of Pediatrics, University Hospital Brno, Czech Republic

⁴Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁵Department of Hematology, Oncology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Czech Republic

⁶Department of Pathology, University Hospital Brno, Czech Republic

⁷Department of Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Brno, Czech Republic

⁸Department of Surgery, University Hospital Brno, Czech Republic

Liver cirrhosis is a chronic liver disease in which the liver tissue and the vascular beds are remodeled leading to impaired hepatic function. Portal hypertension and subsequent esophageal varices are a frequent complication of liver cirrhosis and are a cause of mortality in patients with liver cirrhosis. Pregnancy in women with liver cirrhosis is uncommon, the incidence being about 1 in 5 950 pregnancies. Hepatocellular damage and the associated alteration in the metabolism of the sex hormones is thought to be responsible and leads to anovulation. In spite of all these factors, women with cirrhosis can and do become pregnant. Pregnancy is successful in most of the patients with chronic liver disease, but maternal and fetal complication rates are still high for decompensated liver cirrhosis. Portal hypertension associated with pregnancy is a high-risk situation as both pregnancy and portal hypertension share some of the hemodynamic changes. Risks of variceal bleeding and hepatic decompensation increases many fold during pregnancy. Despite the possible complications mentioned above, the maternal-fetal morbidity and mortality rates have been decreased by the current developments in hepatology, prevention of bleeding from varices with drugs and/or endoscopic variceal ligation, improvement in liver transplantation, and an increased experience in these issues.

We present a case of a 31-year-old female patient with liver cirrhosis who successfully managed pregnancy and birth without complications after the insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Unfortunately, 2 years after delivery, the patient developed lymphoblastic lymphoma and, despite intensive therapy for this disease, the patient died at the age of 40. We did not find any link between liver cirrhosis and lymphoblastic lymphoma.

Key words: pregnancy, gravidity, liver, cirrhosis, varices, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, lymphoma.

Jaterní cirhóza a těhotenství: kazuistika a přehled literatury

Jaterní cirhóza je chronické jaterní onemocnění, při kterém dochází k přestavbě jaterní tkáně a cévního řečiště vedoucí k poruše funkce jater. Portální hypertenze a následný vznik jícnových varixů jsou častou komplikací jaterní cirhózy a příčinou úmrtnosti u pacientů s jaterní cirhózou. Těhotenství u žen s jaterní cirhózou je vzácné, incidence je přibližně 1 z 5 950 těhotenství. Důvodem je především hepatocelulární poškození a doprovodná změna metabolismu pohlavních hormonů. Přes všechny tyto faktory mohou ale ženy s jaterní cirhózou otěhotnět. Těhotenství je úspěšné u většiny pacientek s chronickým

CORRESPONDING AUTHOR: Lumír Kunovský, M.D., Ph.D., kunovsky.lumir@fnbrno.cz

Department of Gastroenterology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University
Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic

Citation: Vnitř Lek 2021; 67(e3): e28–e32

Received: 9. 8. 2020

Accepted: 9. 4. 2021

onemocněním jater, ale u pacientek s dekompenzovanou jaterní cirhózou můžeme očekávat vysokou míru komplikací. Portální hypertenze spojená s těhotenstvím patří mezi vysoce rizikové situace. V obou případech dochází k hemodynamickým změnám, kdy potřeby rostoucího plodu mohou dále zhoršovat portální hypertenzi a tím se zvyšuje riziko krvácení z varixů a dekompenzace jaterního onemocnění. I přes výše zmíněné možné komplikace, mateřsko-fetální morbidita a úmrtnost byla snížena současným vývojem v hepatologii, prevencí krvácení z varixů medikamentózně/endoskopickou ligací, zlepšením transplantace jater a rostoucími zkušenostmi v této problematice.

Prezentujeme případ 31leté pacientky s jaterní cirhózou, která po zavedení transjugulárního intrahepatického portosystemového shuntu (TIPS) úspěšně otěhotněla a těhotenství a následný porod proběhl bez komplikací. Nicméně, 2 roky po porodu, pacientka onemocněla lymfoblastickým lymfomem a i přes intenzivní terapii tohoto onemocnění zemřela ve věku 40 let. Nenašli jsme žádnou souvislost mezi jaterní cirhózou a lymfoproliferativním onemocněním.

Klíčová slova: těhotenství, gravidita, játra, cirhóza, varixy, transjugulární intrahepatický portosystemový shunt, lymfom.

Introduction

Liver cirrhosis is the final stage of progressive development of various liver diseases and is associated with significant morbidity and mortality (1). Varices are a frequent complication of liver cirrhosis and a leading cause of mortality in patients with liver cirrhosis, the incidence of varices was significantly higher in patients with Child-Pugh class B/C than in those with Child-Pugh class A (35–43% vs. 48–72%) (1). Pregnancy is relatively rare in women with liver cirrhosis (2). Infertility is anticipated in cirrhosis because of the altered endocrine metabolism and anovulatory cycles (3–7). In pregnant women with cirrhosis, the most common and most serious complication is variceal bleeding. Due to worsening of portal hypertension because of increased circulating blood volume and the direct pressure of the gravid uterus on the inferior vena cava, impairing venous return, variceal bleeding occurs mainly during the second trimester and the in the second stage of labor (2). Pregnancy in cirrhosis carries even more risks such as higher rates of spontaneous abortion than the general population (30–40% vs. 15–20%), prematurity, pulmonary hypertension, splenic artery aneurysm rupture, abruption placentae, stillbirth, intrauterine growth retardation, postpartum hemorrhage and hepatic decompensation (7, 8). Pre-conceptional model for end-stage liver disease (MELD) score ≥ 10 had 83% sensitivity and specificity for predicting liver decompensation during pregnancy (2).

The lymphoblastic lymphoma (LBL) is a rare aggressive lymphoproliferation, with B-lineage differentiation far more scarce than that of T-lineage. An estimated incidence of B-lineage LBL is about 0.1/1,000,000 annually. The overall prognosis of LBL is quite favorable with about half of the patients cured by modern combined chemotherapy regimens (9).

Case report

We describe the case of a 31-year-old female patient who was admitted for primary detection of liver cirrhosis decompensation with developed hepatosplenomegaly, portal hypertension and ascites. At the hospital admission was the patient diagnosed as Child-Pugh B. Extensive ascites can be seen on computer tomography (CT) in figure 1. As part of the differential diagnosis, a transjugular liver biopsy was performed, describing chronic active hepatitis with signs of cirrhosis (Fig. 2a-d), etiologically toxonutritive. Small gastric varices unsuitable for ligation were found on the initial gastroscopy, so we

Fig. 1. Abdominal CT – contrast enhanced, transversal scan. Extensive ascites (arrows) associated with portal hypertension



started treatment with non-selective beta-blockers. The patient gradually became stabilized and was released for home treatment. Unfortunately, the patient continued to abuse alcohol and moreover, thanks to noncompliance to therapy after half a year the patient was again acutely admitted for bleeding from the esophageal varices, solved by endoscopic ligation during urgent gastroscopy and followed by the maximum possible conservative therapy. Due to the high risk of rebleeding we indicated TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt). For impending acute on chronic liver failure we started treatment with corticosteroids. Control ultrasound and doppler of TIPS showed no sign of flow failure (Fig. 3). Subsequently, the patient underwent anti-alcohol therapy and the disease was compensated for several years with the Child-Pugh A and MELD 7 points. She visited our gastroenterology department every six months and we made an ultrasound of the TIPS and of the liver as hepatocellular carcinoma screening including AFP levels. Despite the irregular menstrual cycle, at 37 years of age the patient had an unexpected pregnancy. The pregnancy proceeded without complications. We made an initial endoscopy at the beginning of pregnancy without

Fig. 2a. Image of severe steatohepatitis in the cirrhosis stage (basic HE staining, 200×): predominantly macrovesicular steatosis, confluent ballooning degeneration of hepatocytes with Mallory hyaline, focal apoptotic bodies, pronounced lobular inflammatory cellularity with predominance of neutrophil granulocytes including satellitosis, extensive perisinusoidal fibrosis and formation of fibrous septa. Ballooning degeneration with Mallory hyaline (□ – green), macrovesicular steatosis (□ – red), apoptotic body (→), satellitosis (●), perisinusoidal fibrosis (#)

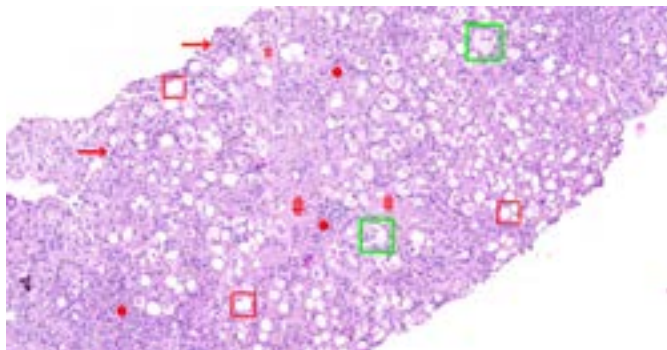


Fig. 2c. Image of severe steatohepatitis in the cirrhosis stage (van Gieson stain, 200×): porto central and porto portal fibrous septa and marked perisinusoidal fibrosis (reddish staining)

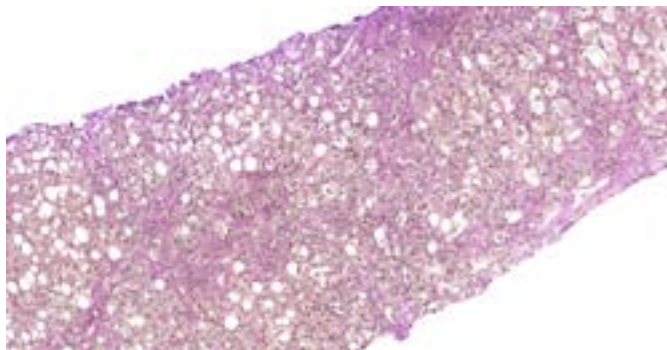


Fig. 2b. Image of severe steatohepatitis in the cirrhosis stage (basic HE staining, 400×): predominantly macrovesicular steatosis, confluent ballooning degeneration of hepatocytes with Mallory hyaline, focal apoptotic bodies, pronounced lobular inflammatory cellularity with predominance of neutrophil granulocytes including satellitosis, extensive perisinusoidal fibrosis. Ballooning degeneration with Mallory hyaline (□ – green), macrovesicular steatosis (□ – red), apoptotic body (→), satellitosis (●), perisinusoidal fibrosis (#)

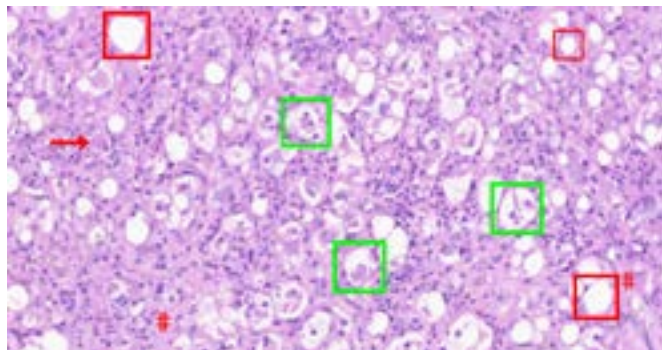
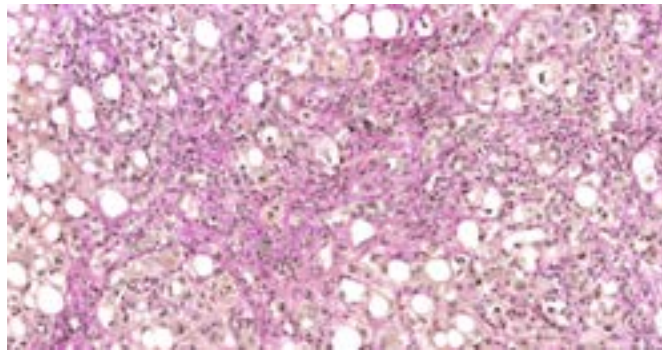


Fig. 2d. Image of severe steatohepatitis in the cirrhosis stage (van Gieson stain, 400×): marked perisinusoidal fibrosis (reddish staining)



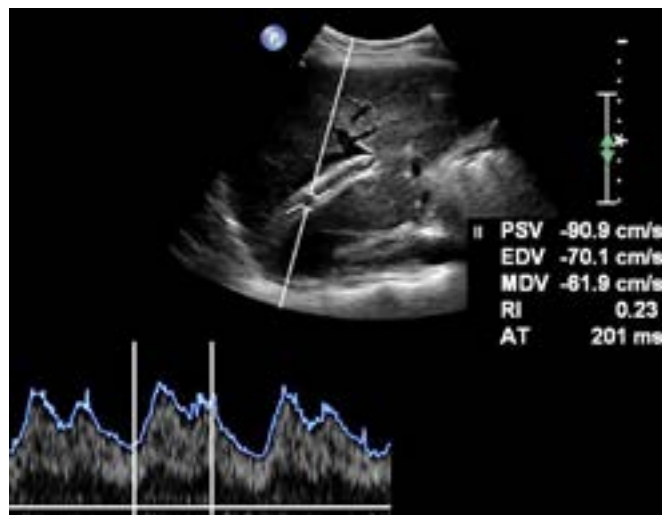
finding esophageal varices and due to this, we did not use any secondary prophylaxis. During pregnancy, the flow through the TIPS was free, without thrombosis so we did not repeat the endoscopy.

The patient gave birth to a healthy premature baby by caesarean section in the 39th week of gestation, with physiological measures 3900 g and 51 cm. She came to the clinic for a check-up 4 months after delivery, liver cirrhosis was compensated, Child-Pugh A, flows in TIPS free.

One year after birth, the patient was admitted to a hospital for acutely presented paresthesia, pain and mild paresis of the right lower limb. A magnetic resonance imaging showed multiple lesions of vertebrae spanning from T6 to S2 with extraosseal infiltration of intervertebral foramina. A staging CT then discovered multiple skeletal infiltrates in vertebrae, ribs, skull and limb bones and also infiltration of pancreas and breasts. Based on these findings, a biopsy of the vertebral lesion and a trephine biopsy of an iliac bone marrow were performed. Histology results then identified the lesions as an infiltration with B-lineage LBL.

Our patient was treated with several cycles of chemotherapy, however achieved only a partial remission of the bone and organ lesions and simultaneously relapsed in the central nervous system. Unfortunately, the patient died 2 years after the oncologic diagnosis.

Fig. 3. Ultrasound and Doppler of the liver. After TIPS procedure – implanted stent graft with normal flow velocities around 90 cm/s



Discussion

There are no published systematic reviews on the management of cirrhosis or portal hypertension during pregnancy, which is likely because of the low prevalence of cirrhosis in women of reproductive age and reduced fertility of women with cirrhosis (10). Cirrhosis results

in metabolic and hormonal derangements that lead to anovulation and amenorrhea presumably because of hypothalamic-pituitary dysfunction (5, 6). For example, hypogonadotropic hypogonadism as well as elevated levels of estrogen are seen. Hyperestrogenemia occurs due to aromatization of weak androgens from the portal circulation and consequently ovulation is prevented. Women with alcoholic hepatitis have early menopause. In alcoholic patients between 20–40 years old, decreased numbers of follicles and no corpora lutea are seen. These changes are reversible because fertility is restored after liver transplantation. Full sexual development returns within 3 years of transplant (11, 12). Successful pregnancies can be achieved in anovulatory cirrhotic patients with assisted reproductive technology. Concomitant diseases and nutritional deficiencies may also impair fertility (11).

Pregnancy is also associated with an increase in portal pressure (8). Portal hypertension develops as a result of several etiologies. Liver cirrhosis is the most common cause of portal hypertension. Other causes, like extrahepatic portal vein obstruction, non-cirrhotic portal fibrosis, portal vein thrombosis, Budd–Chiari syndrome, infection or congenital hepatic fibrosis contribute significantly to non-cirrhotic portal hypertension (NCPH). Mostly liver function is much better preserved in women with NCPH and pregnancy is spontaneous in these women (13).

Numerous hemodynamic and physiological changes occur during pregnancy. One of the earliest changes is an increase in plasma output by 40–50%. Maternal cardiac output increases by 30–50% due to increase in stroke volume and the heart rate. There is a decline in systemic vascular resistance as a result of the progesterone effect and development of placental vascular beds. As a result of all of these changes, there is a profound alteration in the systemic hemodynamics, resulting in a hyperdynamic state with increased pulse pressure. These changes can worsen portal hypertension in pregnant patients with portal hypertension and significantly increase the risks of variceal hemorrhage (4). Because TIPS is a rare situation in connection with pregnancy, we cannot assess the possible effect on the placental bed. According to available literature there is limited data about patients who have had TIPS during pregnancy. No effect on TIPS patency has been reported in a few patients, but only a moderate increase in the flow velocity in the portal vein, the stent, and the hepatic artery (14).

The most common cause of maternal death in liver cirrhosis is massive upper gastrointestinal bleeding usually due to esophageal varices (15, 16). The risk of bleeding from varices has been estimated at 20–27% among pregnant women with cirrhosis; however, this increases to 62–78% if esophageal varices are present (3, 6). The mortality rate from variceal bleeding is between 2% to 6% (5). All pregnant women with cirrhosis should have an initial screening endoscopy, which is recommended during the early second trimester or before pregnancy. Pregnant patients at risk for variceal bleed should receive primary prophylaxis, with either endoscopic variceal ligation or beta-blockers. Although there has been a reported association of beta-blockers with intrauterine growth retardation and neonatal bradycardia, nonselective beta-blocker therapy can be used as variceal bleeding prophylaxis in pregnancy (17). In women with an episode of acute variceal bleeding during pregnancy, treatment should be focused on the resuscitation

and hemodynamic stabilization of the mother, antibiotic prophylaxis, and endoscopic therapy. The mainstay of treatment remains endoscopic variceal ligation (13). The use of vasopressin is not recommended during pregnancy due to the risk of arteriolar vasospasm and an increased risk of placental abruption, myocardial infarction, peripheral ischemia and hypertension. The use of octreotide is controversial (13). Third generation cephalosporins can be used for prophylaxis against spontaneous bacterial peritonitis in the event of a variceal bleed but fluoroquinolones are contraindicated in pregnancy (13). TIPS is contraindicated during pregnancy due to the risk of fetal radiation exposure. The placement is considered only if the medical treatment or the endoscopic procedures fail to control the variceal hemorrhage (2, 13).

Another complication in these women is hepatic decompensation leading to hepatic encephalopathy. This can occur during all stages of pregnancy but often occurs after an episode of variceal bleeding. The basis of treatment is using both lactulose and antibiotic therapy. According to available literature, the preferred antibiotic therapy is Metronidazol to Rifaximin, because Metronidazol is safer in pregnancy. Renal dialysis is the modality for hepato-renal shut-down. Terlipressin is contraindicated in pregnancy as it may exert oxytocic effect (13).

Liver transplantation is considered in patients with advanced liver disease before pregnancy. Liver transplant recipients possess an improved quality of life, their hormonal imbalance return to a normal state, ovulation resumes, and pregnancy may ensue (8). In our case, our patient's pregnancy was unplanned, so we did not consider a liver transplantation.

There is limited data about an intercurrent of alcohol-induced liver cirrhosis and lymphomas in the literature, consisting mostly of case reports (18–22). The evidence of the possible causal connection of these two diseases is thus low. Alcohol consumption is known to be a risk factor for developing cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, esophagus, liver, colon, rectum, and female breast (23).

Alcohol consumption and the risk of lymphoid malignancies was evaluated in two large prospective cohort studies. One of the studies found a slightly increased risk of developing plasma cell neoplasms (multiple myeloma, lymphoplasmocytic lymphoma) and chronic lymphocytic leukemia in alcohol drinkers. Nevertheless, both of the studies failed to prove a statistically significant association between alcohol consumption and incidence of LBL or other aggressive lymphomas (24, 25).

Conclusion

Cirrhosis in pregnancy is a complex situation which requires a multidisciplinary approach. Neonatal risks are increased as well as maternal, which includes mainly bleeding (due to variceal bleed, splenic artery aneurysmal rupture, postpartum bleed) or liver failure.

We demonstrated the successful pregnancy in a 37-year-old female patient, who, despite having an irregular menstrual cycle and one episode of acute bleeding from esophageal varices in the past, managed the entire course of pregnancy without any bleeding due to TIPS. She gave birth to a healthy baby with physiological measures,

without any complications. Unfortunately, two years later, the patient had lymphoma and despite intensive therapy for this malignant disease she died at the age of 40.

The results of the latest studies indicate that, whilst pregnancy in women with cirrhosis is a rare event, it's becoming more common

and the improvement in maternal and fetal care is contributing to decreased mortality.

Grants or financial support:

Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNBr, 65269705).

REFERENCES

1. Hejda V. Late complications of liver cirrhosis – management of gastrointestinal bleeding in the presence of portal hypertension. *Vnitř Lék.* 2016; 62(Suppl2): 10–17.
2. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I. et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 4080–4090.
3. Peitsidou A, Peitsidis P, Michopoulos S, et al. Exacerbation of liver cirrhosis in pregnancy: a complex emerging clinical situation. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 279: 911–913. DOI 10.1007/s00404-008-0811-4.
4. Aggarwal N, Sawhney H, Suril V, et al. Pregnancy and Cirrhosis of the liver. *Obstet Gynaecol.* 1999; 39: 4: 503–506.
5. Tan J, Surti B, Saab S, et al. Pregnancy and Cirrhosis. *Liver transpl.* 2008; 14(8): 1081–1091.
6. Oldakowska-Jedynak U, Jabiry-Zieniewicz Z, Pietrzak B, et al. Successful pregnancy and delivery in liver cirrhosis – a case report. *E&C Hepatology.* 2012; 8(1–2): 60–62.
7. Tolunay H, Aydin M, Cim N, et al. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnant Women with Hepatic Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2020, Article ID 5819819.
8. Hammoud Ghassan M, Almashrawi Ashraf A, Ahmed KT, et al. Liver diseases in pregnancy: Liver transplantation in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(43): 7647–7651.
9. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S, et al. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. *Eur J Haematol.* 2016; 96(5): 447–460.
10. Tran T, Ahn J, Reau N, et al. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 176–194. doi: 10.1038/ajg.2015.430.
11. Davis J, Segars J, et al. Menstruation and Menstrual Disorders: Anovulation. *Glob libr women's med.* 2009; (ISSN: 1756-2228), DOI 10.3843/GLOWM.10296
12. Esposti SD. Pregnancy in patients with advanced chronic liver disease. *Clinical Liver Disease.* 2014; 4: 62–68. doi:10.1002/cld.415.
13. Aggarwal N, Negi N, Aggarwal A, et al. Pregnancy with Portal Hypertension. *J Clin Exp Hepatol.* 2014; 4(2): 163–171.
14. Nicolas Ch, Ferrand E, d'Alteroche L, et al. Pregnancies after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for noncirrhotic portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26(4): 488–490.
15. Ndububa DA, Makinde ON, Ojo OS, et al. Pregnancy in Nigerian women with liver cirrhosis: a report of three cases. *Obstet case rep.* 2002; 22(1): 92–94.
16. Chaudhuri K, Tan EK, Biswas A. Successful pregnancy in a woman with liver cirrhosis complicated by recurrent variceal bleeding. *Obstet Case Rep.* 2012; 32(5): 480–481. DOI: 10.3109/01443615.2012.683215.
17. Brady C. Liver Disease in Pregnancy: What's New. *Hepatol Commun.* Vol. 4, No. 2, 2020. doi.org/10.1002/hep4.1470
18. Natsuizaka M, Kudo M, Suzuki M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with massive portal vein tumor thrombosis in a patient with alcoholic cirrhosis: a case report and literature review. *Intern Med.* 2009; 48(10): 805–808.
19. Saito A, Okamoto A, Konishi M, et al. A Case of Primary Lymphoma of the Breast with Hepatic Cirrhosis. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2019; 46(2): 380–382.
20. Batur A, Odev K. Primary lymphoma of the gallbladder accompanied by cirrhosis: CT and MRI findings. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014: bcr2013203101.
21. Matsuda I, Okada M, Inoue T, et al. Primary follicular lymphoma of the spleen incidentally found in a patient with alcohol- and hepatitis C-related liver cirrhosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(7): 4484–4488.
22. López R, Barrera L, Vera A, Andrade R. Concurrent liver hodgkin lymphoma and nodular regenerative hyperplasia on an explanted liver with clinical diagnosis of alcoholic cirrhosis at university hospital fundación santa fe de bogotá. *Case Rep Pathol.* 2014; 2014: 193802. Epub 2014 Jan 5.
23. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol.* 2007; 8(4): 292–293.
24. Heinen MM, Verhage BA, Schouten LJ, et al. Alcohol consumption and risk of lymphoid and myeloid neoplasms: results of the Netherlands cohort study. *Int J Cancer.* 2013; 133(7): 1701–1712.
25. Jayasekara H, Juneja S, Hodge AM, et al. Lifetime alcohol intake and risk of non-Hodgkin lymphoma: Findings from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Int J Cancer.* 2018; 142(5): 919–926.

SLEDUJTE NÁS NA FACEBOOKU

AKTUÁLNÍ INFORMACE
ze vzdělávání lékařů a lékárníků

- 📌 odemykáme články k aktuálním tématům
- 📌 upozorňujeme na blížící se vzdělávací akce
- 📌 informujeme o nových on-line kurzech s registrací zdarma
- 📌 připravujeme soutěže o vstupenky na kongresy a předplatné časopisů ...

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>



Komentář k článku Co může internista udělat pro svého pacienta po ischemické cévní mozkové příhodě Vnitř Lek 2021; 67(1): 7–14

Co může diabetolog udělat pro svého pacienta po iCMP?

How can a diabetologist help a patient after ischemic stroke?

Jan Brož¹, Jana Malinová¹, Barbora Pelechová¹, Jana Urbanová², Ludmila Brunerová²

¹Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

²Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Se zájmem jsme si přečetli výborný přehledový článek Miroslava Škorní „Co může internista udělat pro svého pacienta po iCMP?“ otištěný v prvním z letošních čísel Vnitřního lékařství (1), který předkládá analýzu následné péče o pacienty s ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) s ohledem na většinu s ní spojených rizikových faktorů. Vzhledem k tomu, že diabetes mellitus (DM) též významně zvyšuje riziko iCMP a ta postihuje velké množství těchto pacientů, dovolujeme si k tématu přidat krátký koncentrovaný pohled i na tuto oblast.

Pro ilustraci „rizikosti“ diabetu stran kardiovaskulárních příhod včetně iCMP uvádíme v tabulce 1 výsledky meta-analýzy, do které bylo zařazeno 530 083 osob ze 102 studií, jejichž data byla adjustována na věk, BMI, přítomnost kouření, systolický tlak a pohlaví (2).

Jiná studie poukázala na 5 až 14x vyšší riziko iCMP u DM pacientů ve věkové skupině 20–65 let v porovnání s jejich non-DM vrstevníky (3). Pacienti s DM mají po iCMP horší následky, častěji v souvislosti s ní umírají (4, 5) a iCMP u nich častěji recidivuje (6, 7).

Etiologie iCMP u pacientů s DM je obdobná jako v jiných případech (1). Na navýšení jejího rizika u DM se podílí zejména větší míra postižení cév především v souvislosti s aterosklerózou a též s diabetem spojená hyperglykemie (8).

Intervence rizikových faktorů v sekundární prevenci

Vedle obvyklých farmakologických intervencí sem patří i obvyklá režimová opatření týkající se především nadváhy, obezity, fyzické akti-

Tab. 1. Riziko iCMP ve skupině diabetiků v porovnání se skupinou nediabetiků (2)

Onemocnění	Počet případů	Riziko DM vs. non-DM (Hazard risk, 95% CI)
Ischemická choroba srdeční ¹	26 505	2,00 (1,83–2,19)
Smrt	11 556	2,31 (2,05–2,60)
Nefatální infarkt myokardu	14 741	1,82 (1,64–2,03)
Ischemická CMP ¹	3 799	2,27 (1,95–2,65)
Hemorhagická CMP ¹	1 183	1,56 (1,19–2,05)
Smrt z jiné vaskulární příčiny	3 826	1,73 (1,51–1,98)

¹Zařazeny byly fatální i nefatální příhody

vity, dietních zvyklostí, kouření a alkoholu. Z farmakologických a dalších intervencí referovaných v článku (1) zde krátce zmíníme pouze ty, které se od nediabetické populace v něčem odlišují.

Kontrola krevního tlaku

Doporučovanou cílovou hodnotou krevního tlaku u pacientů s DM v sekundární prevenci iCMP je krevní tlak kolem 130/80 mmHg, pokud není spojen s nežádoucími projevy (9).

Kontrola lipidů

Aktuální doporučení klasifikují riziko spojené s hladinou lipidů do 5 skupin: nízké / středně zvýšené / vysoké / velmi vysoké / extrémní. Je vhodné připomenout, že pacient s prokázaným DM 2. typu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Brož, zorb@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

Cit. zkr. Vnitř Lek 2021; 67(e3): e33–e34

Článek přijat redakcí: 9. 4. 2021

v primární prevenci kardiovaskulárních chorob je, nemá-li žádný další rizikový faktor, při jeho záchytu automaticky kategorizován do skupiny se středním rizikem s doporučenými hodnotami LDL-C < 2,6 mmol/l a snížením nejméně o 50 % hodnoty před léčbou, non-HDL-C < 3,4 mmol/l a apoB < 1 g/l. Trvá-li diabetes déle než 10 let či je-li přítomen další rizikový faktor, pak je léčen ve skupině s vysokým rizikem s doporučenými hodnotami LDL-C < 1,8 mmol/l a snížením nejméně o 50 % hodnoty před léčbou, non-HDL-C < 2,6 mmol/l a apoB < 0,8 g/l.

Pacient s DM po iCMP (stejně jako ostatní pacienti po iCMP) spadá do kategorie velmi vysokého rizika s doporučenými hodnotami LDL-C < 1,4 mmol/l a snížením nejméně o 50 % hodnoty před léčbou, non-HDL-C < 2,2 mmol/l a apoB < 0,65 g/l. Pokud u něho dojde k rekurentní iCMP do 2 let po první události při zavedené léčbě, pak pro něj (shodně s non-DM pacienty) platí extrémní riziko s ještě přísnějšími doporučenými parametry LDL-C < 1,0 mmol/l, non-HDL-C < 1,8 mmol/l a apoB < 0,55 g/l (10).

Metabolická kompenzace diabetu

Toto je kategorie zcela specifická pro DM, jejím základním parametrem je hodnota HbA1c. Přestože je hyperglykemie nezávislým rizikovým faktorem CMP, nebyl vliv snížení hodnot HbA1c na snížení rizika iCMP dosud prokázán (8). I pro tyto pacienty tedy platí obvyklá doporučení

optimální kompenzace HbA1c < 53 mmol/mol, s možným přísnějším cílem (42–48 mmol/mol pokud není zvýšena frekvence hypoglykemií) u mladých pacientů s kratší dobou trvání DM, či méně přísným (< 64 mmol/mol či < 75 mmol/mol) u pacientů starších s limitovanou dobou dožití, se stařeckou křehkostí a významnými komorbiditami včetně anamnézy těžkých hypoglykemií. Podrobnější doporučení kategorizace do těchto skupin metabolické kontroly však zatím nejsou stanovena, je tedy nutné ji určit na základě individuálního posouzení každého pacienta (11).

Nedávno publikovaný přehledný článek se zabýval i jednotlivými třídami antidiabetik s ohledem na jejich možný vliv na riziko CMP bez ohledu na primární či sekundární prevenci. Autoři uzavírají, že užití pioglitazonu a agonistů receptoru GLP-1 snižuje riziko CMP, zatímco u metforminu, glimepiridu, nateglinidu, inhibitorů alfa glukosidázy a inhibitorů DPP-4 a SGLT-2 nebylo ovlivnění tohoto rizika dosud prokázáno. Inzulín může být spojen s vyšším rizikem CMP, ale kauzalita prokázána zatím nebyla (12).

Závěrem lze tedy shrnout, že i diabetolog může významným způsobem ovlivnit prognózu svých pacientů v primární a sekundární prevenci CMP, a to komplexní intervencí rizikových faktorů přísně k cílovým hodnotám, správně individuálně nastavenou kompenzací diabetu, a pokud lze, tak i volbou vhodného či neutrálního antidiabetika.

LITERATURA

- Škorňa M. Co může internista udělat pro svého pacienta po iCMP? *Vnitř Lék* 2021; 67(1): 7–14.
- Emerging Risk Factors Collaboration: Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–2222.
- Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013; 44(6): 1500–1504.
- Reeves MJ, Vaidya RS, Fonarow GC, Liang L, Smith EE, Matlonis R, Olson DM, Schwamm LH; Get With The Guidelines Steering Committee and Hospitals: Quality of care and outcomes in patients with diabetes hospitalized with ischemic stroke: findings from Get With the Guidelines-Stroke. *Stroke* 2010; 41: e409–e417.
- Newman GC, Bang H, Hussain SI, Toole JF. Association of diabetes, homocysteine, and HDL with cognition and disability after stroke. *Neurology* 2007; 69: 2054–2062.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al.; IRIS Trial Investigators: Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*; 374: 1321–1331.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Diabetes and Stroke. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., *Diabetes in America*. Bethesda, 2018, 3rd edition.
- Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze České společnosti pro hypertenzi 2017. [cit. 2021–04–03]. Dostupné z WWW: <http://www.hypertension.cz/sqlcache/widimsky-1-hypertenze-kv-prevence-2018.pdf>.
- Česká společnost pro aterosklerózu. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. [cit. 2021–04–03]. Dostupné z WWW: <https://www.cskb.cz/wp-content/uploads/2019/12/Stnovisko-v%C3%BDboru-%C4%8Cesk%C3%A9-spole%C4%8Dnosti-pro-ateroskler%C3%B3zu-k-doporu%C4%8Den%C3%ADm-ESC-EAS-pro-diagnostiku-a-l%C3%A9%C4%8Dbu-dyslipidemi%C3%AD-z-roku-2019.pdf>
- Task Force Members. 2019 European Society of Cardiology guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020; 41, 255323.
- David S.H. Bell, Edison Goncalves. Stroke in the patient with diabetes (Part 2) – Prevention and the effects of glucose lowering therapies. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2020; 164, 108199.

Zkušenost s péčí o pacienty s covidem-19 ve Velké Británii

Bashar Aldhoon

Oddělení kardiologie, Worcestershire Acute Hospitals NHS Trust, Worcester, Spojené království

V odpověď na pandemii spojenou s onemocněním covid-19 došlo v řadě zemí k dočasné reorganizaci zdravotní péče. Řada lékařů i sester byla přesunuta na oddělení, která se starají o pacienty s koronavirovou infekcí SARS-CoV-2. V rámci zajištění adekvátní péče o tyto pacienty by měl každý lékař průběžně sledovat závěry ze studií a doporučení týkající se nových terapeutických možností. Většina covid-19 pozitivních pacientů, u kterých dojde k náhlému zhoršení, rozvine akutní respirační insuficienci a asi 14 % z nich vyžaduje neinvazivní respirační podporu. Tento článek shrnuje některé přístupy jak s ohledem na respirační podporu, tak i na medikamentózní léčbu. Vychází z aktuálních doporučení a závěrů mnoha studií. Autor si je vědom, že tyto přístupy se mohou v průběhu času měnit dle aktuálního stavu poznání. I přes svoji závažnost nemusí být klinické příznaky spojené s covid-19 pneumonií nápadné a tudíž se klade velký důraz na pravidelné monitorování pacientů. Článek odkazuje na recentní studie týkající se podání dexamethasonu a remdesiviru. Je zde diskutována i léčba inhibitory receptoru pro interleukin-6. Na závěr jsou zmíněny další často diskutované léky v léčbě této infekce.

Klíčová slova: covid-19, dexamethason, neinvazivní ventilace, oxygenoterapie, remdesivir, tocilizumab.

COVID-19 patient care experience in the United Kingdom

In response to the COVID-19 pandemic many health care systems have attempted to reorganize healthcare workforce. Many doctors and nurses have been redeployed to acute care wards. In order to ensure the best quality of care it is essential for health professionals to stay updated on clinical studies and novel therapeutical approaches. Most patients with COVID-19 who become seriously unwell have an acute respiratory illness and about 14 % will require non-invasive respiratory support. This article aims at presenting some of the approaches in respiratory support and drug therapy. The overview of management is based on current guidelines and conclusions of several studies. The author is aware of the fact that the approach in COVID-19 management may change over time based on the current state of knowledge. It is worth mentioning that regardless its severity clinical symptoms associated with COVID-19 pneumonia may only be minor and thus regular monitoring on standard wards is required. The article refers to recent studies related to dexamethasone and remdesivir. The treatment with interleukin-6 receptor antagonists is also discussed. Finally, other drugs in treatment of COVID-19 patients are mentioned.

Key words: COVID-19, dexamethasone, non-invasive ventilation, oxygenotherapy, remdesivir, tocilizumab.

Pacient ve věku 68 let s prokázanou covid-19 infekcí se izoloval doma. Měl intermitentně horečku a kašel. Sedmý den od začátku příznaků došlo během hodiny k náhlému zhoršení stavu s poklesem saturace kyslíku (SpO_2) měřeného pulzním oxymetrem. Při příjezdu záchranné služby byla naměřena SpO_2 69 % bez výraznější dušnosti. Byla zahájena oxygenoterapie prostřednictvím kyslíkových nosních brýlí (4l/min O_2). Pacient byl kardiovaskulárně stabilní a bez teploty. Rentgenový nálezh prokázal závažnou bilaterální pneumonii. Astrup při přijetí vykazoval pO_2 6,8 kPa (referenční rozmezí 10,4–14,3) a pCO_2 4,44 kPa (referenční rozmezí 4,8–6,4).

Tento případ pacienta ukazuje na typický průběh koronavirové infekce, kdy mezi 7. a 10. dnem od prvních příznaků dochází k náhlému zhoršení stavu doprovázeného poklesem SpO_2 . Pacienti nemusí v prvních dnech onemocnění mít žádné dechové obtíže a ke zhoršení dochází náhle. Z tohoto důvodu se osvědčilo používání pulzních oxymetrů doma, kdy pacient by se měl pravidelně monitorovat a vyhledat lékařskou pomoc v případě, že $SpO_2 < 92$ %. Studie ukázaly, že $SpO_2 < 92$ % naměřená v domácím prostředí souvisela s vyšším rizikem příjmu na jednotku intenzivní péče, rozvojem syndromu akutní dechové tísně

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Bashar Aldhoon, PhD., aldhoon@gmail.com
Oddělení kardiologie, Worcestershire Acute Hospitals NHS Trust,
Worcester, Spojené království

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e3): e35–e40
Článek přijat redakcí: 7. 4. 2021
Článek přijat po recenzích k publikaci: 1. 5. 2021

(ARDS) a septickým šokem (1). Národní zdravotní systém (NHS – National Health Service) ve Velké Británii z tohoto důvodu nechal distribuovat 200 tisíc pulzních oxymetrů pacientům pro domácí použití. Zkušenosti z první vlny epidemie, tedy na jaře 2020, kdy Velká Británie byla značně zasažena touto pandemií, ukázaly, že někteří pacienti vykazují tzv. tichou formu hypoxie (silent hypoxia), kdy pacienti desaturují, ale nejsou dušní. Tito pacienti představují skupinu, která častěji vyžaduje invazivní ventilaci a prognosticky jsou na tom hůře. Hranice SpO₂ je diskutabilní, nicméně existují důkazy, které poukazují na to, že pokud SpO₂ klesne k 94 % či k 93 %, riziko mortality se zvýší k 13 % (2). Pokud SpO₂ je ještě nižší, pak riziko mortality se zvyšuje k 28 %. Pacient popisovaný v kauzistice kromě kašle neměl prvních několik dní žádné dechové obtíže a při desaturaci nedominovala dušnost.

Přibližně u 14 % jedinců s covidem-19 se rozvine těžká respirační insuficience a přibližně 5 % pacientů je kriticky nemocných, z nichž pak řada vyžaduje intenzivní péči (3). Existuje mnoho pacientů, kteří i přes značný radiologický nález na plicích nakonec nevyžadují umělou plicní ventilaci. U těchto jedinců těžká hypoxemie je refrakterní při použití neinvazivní respirační podpory. I přes značné zánětlivé změny na plicích se u nich zdá být mechanismus ventilace méně postižený než samotná výměna plynů. Tito pacienti proto často vykazují velmi závažnou hypoxii bez hyperkapnie, což byl i případ popisovaného pacienta s těžkou covidem-19 oboustrannou pneumonií. Absence hyperkapnie u většiny pacientů a absence či pouze mírná dušnost může tudíž zastířit závažnost stavu (3, 4).

Někteří autoři se domnívají, že existují různá stadia těžkého průběhu covidu-19. V časně fázi hypoxie dochází k poškození plicních cév, což vede k narušení transportu kyslíku z plic do krve (5, 6). Někteří pacienti se z této fáze zotaví během několika dní či týdnů. Na druhou stranu, pokud se pacient nadále zhorší, pak klinický obraz odpovídá ARDS s difúzním alveolárním poškozením a zánětlivým edémem. Tento stav pak většinou vyžaduje umělou plicní ventilaci (5, 7).

Pacient byl přijat na standardní oddělení a k udržení SpO₂ pacient vyžadoval 8 l/min kyslíku pomocí obličejové masky. U pacienta bylo pravidelně monitorováno SpO₂, tělesná teplota, dechová a tepová frekvence. Nad ráno zdravotní sestra upozornila lékaře, že u pacienta došlo k zvýšení dechové frekvence 26/min, k poklesu SpO₂ na 90 % i přes použití kyslíkové masky s rezervoárem (15 l/min O₂) a pacient používá pomocné dýchací svaly. U pacienta se ihned zahájila neinvazivní ventilace s kontinuálním pozitivním tlakem v dýchacích cestách (CPAP) a byl přeložen na lůžko intenzivní péče. Po zahájení CPAP oxygenoterapie došlo k promptnímu zlepšení stavu a normalizaci SpO₂.

Rozpoznání respiračních obtíží a zhoršení

Mezi známé klinické indikátory respiračního zhoršení se řadí zvyšující se dechová frekvence, pokles SpO₂ či nutnost navýšení kyslíkové podpory. Pacienti mohou pociťovat tlak na hrudi, být neschopni hlubokého nádechu, mohou být úzkostní a mohou mít problémy dořící větu. Pacienti mohou zapojovat pomocné dýchací svaly a zaujímat charakteristické polohy. Monitorování SpO₂ pulzním oxymetrem je upřednostňováno i u pacientů s covid-19 infekcí, neboť se jedná o jednoduchou a rychlou metodu monitorování, pokud se nejedná o případ

Obr. 1. *Phillips Respironics Triloav 202*



s hyperkapnií. Cílová hodnota SpO₂ by měla být > 94 %. Kromě SpO₂ je třeba sledovat tělesnou teplotu, dechovou a tepovou frekvenci, a to i na standardních odděleních.

Léčba respirační insuficience

Principem léčby je zachování adekvátního okysličení, vyvarování se hyperkapnie, léčba dalších příčin (např. nasazení antibiotik při bakteriální pneumonii) a snížení rozvoje komplikací (např. profylaxe žilní tromboembolie).

Algoritmus respirační podpory začíná dodáním kyslíku prostřednictvím kyslíkových nosních brýlí (4l/min O₂). Pokud SpO₂ není v cílových hodnotách, pak se zvyšuje dodání kyslíku pomocí obličejové masky (8l/min O₂) či pomocí kyslíkové masky s rezervoárem (15 l/min O₂). Pokud ani při této intervenci nemá pacient hodnoty SpO₂ ≥ 94 % a zejména pokud vykazuje klinické známky respirační insuficience, pak se přistupuje k CPAP metodě a tým intenzivistů by měl být informován. CPAP se provádí na oddělení obdobné intermediální péče v České republice v místnosti s negativním tlakem k zabránění šíření respiračních patogenů do ostatních místností. Používá se oronazální maska napojená na ventilátor se CPAP režimem. V naší nemocnici se používá přístroj Phillips Respironics Trilogy 202 (Obr. 1).

Respirační selhání 1. typu (tj. hypoxie bez hyperkapnie) má za cíl zlepšit oxygenaci pomocí zvýšení frakce kyslíku (FiO₂) a také pomocí pozitivního endexpiračního tlaku (PEEP). FiO₂ by měl být co nejnižší k zachování cílové SpO₂. PEEP zlepšuje oxygenaci tím, že pomáhá udržet infekci postižené alveoly a drobné plicní větve rozevřené, které by na konci výdechu kolabovaly. Tímto dochází ke zvýšení plochy k výměně plynů v plicích. Nejeftektivnější metodou dodání PEEP u neintubovaných pacientů je pomocí CPAP. CPAP se v některých studiích ukázal být vhodný zejména u pacientů s covid-19 pneumonií neodpovídající na vysokoprůtokovou nosní kyslíkovou terapii (HFNO) (8). V rámci NHS patří do základního algoritmu o péči o takto postižené pacienty. NHS England nedoporučuje použití HFNO pro pacienty s covid-19 infekcí z důvodů nedostatku důkazů o její účinnosti, vysoké spotřebě kyslíku a rizika šíření infekce. U řady pacientů se zdá být CPAP metoda dostatečně účinná k dosažení adekvátní oxygenace.

Jak ukázala nedávná studie, CPAP může u řady pacientů zvrátit nutnost umělé plicní ventilace, která je spojena s vysokou mortalitou (9). Studie z března 2021 prokázala, že ve skupině pacientů s HFNO 50% z nich vyžadovalo invazivní ventilaci oproti 30% těch, kteří byli na CPAP ($p = 0,03$) (10).

U CPAP se doporučuje tlak zachovávat mezi 8–14 cm H₂O. Švédská skupina nedávno publikovala návrh randomizované kontrolované studie, která má za cíl srovnat použití oxygenoterapie pomocí CPAP a HFNO. Čeká se i na výsledky Recovery RS trial, která si klade za cíl analyzovat obdobná data.

CPAP je kontraindikován u pacientů nespolupracujících či agitovaných, u pacientů se sníženou úrovní vědomí, u obličejového traumatu či popálenin, u perzistujícího zvracení, u kardiopulmonální nestability, při přítomnosti hojné sekrece z dýchacích cest a u pneumothoraxu. Doporučení k použití CPAP metody dle NHS je uvedeno v tabulce 1.

Další možnost, jak zlepšit oxygenaci u pacientů s covid-19 infekcí, je pronační poloha – poloha na břiše (11). Ta se osvědčila u intubovaných pacientů. Na důkazy ohledně účinnosti pronace u neintubovaných pacientů se zatím čeká, nicméně se pronace doporučuje i u neintubovaných ležících pacientů. Pokud není pronační poloha tolerována, je vhodné využít polohu na boku.

Možnosti oxygenoterapie u respirační insuficience 2. typu (hypoxie a hyperkapnie) je již nad rámec tohoto sdělení. Hematologické abnormality související s covidem-19 navozují protrombotický stav s rizikem venózní

tromboembolie (12). Při zhoršení respirační insuficience by proto vždy měl klinik pomýšlet na možnost plicní embolie. U pacientů hospitalizovaných s covid-19 infekcí se ukazuje, že přibližně 7,4% (0–46,2%) z nich vyvine žilní tromboembolické komplikace (13). Riziko těchto komplikací se zvyšuje se závažností infekce a nároky na intenzivní péči, což je pozorováno u sepsi i jiných etiologií. Ve Velké Británii každý hospitalizovaný pacient dostává preventivní dávky antikoagulační léčby, a jakmile minimálně vyžaduje CPAP, převádí se na terapeutické dávky antikoagulancií.

Vstupní laboratorní vyšetření prokázalo u pacienta elevaci C-reaktivního proteinu (142,9, norma < 5 mg/l), kreatininu (123, norma < 110 umol/l), leukocytů (13.03 10⁹/l, norma 4–10 10⁹/l) a nízkou hodnotu albuminu (29,4, normal 3–53 g/l) a lymfopenii (2,6, norma 20–45%). Hodnota ferritinu byla v normě (250, normal 22–322 ug/l). U pacienta byla při přijetí zahájena infúzní terapie ke zvrácení dehydratace. Byl nasazen remdesivir a dexamethason. V průběhu následujících několika dní pacient postupně přes nazální dodání kyslíku nevyžadoval jakoukoliv respirační podporu. Veškeré laboratorní parametry se postupně zlepšovaly až normalizovaly. Desátý den hospitalizace byl propuštěn domů.

V tabulce 2 jsou uvedeny některé z laboratorních parametrů, které jsou alterovány covid-19 nemocí. Některé laboratorní ukazatele se používají k vypočítání skóre mortality. Tabulky 3 a 4 představují jednu z možností výpočtu. Existuje celá řada schémat s rozličnými parametry k vypočítání skóre mortality. Některé z nich zohledňují např. hodnoty D-dimerů, interleukinu-6 a laktátdehydrogenázy.

Tab. 1. Použití neinvazivní ventilace s kontinuálním pozitivním tlakem v dýchacích cestách (CPAP) (upraveno dle doporučení Národního zdravotního systému (NHS))

Indikace	Respirační selhání; Hypoxie bez hyperkapnie s covid-19 pneumonií: eskalace léčby, oddálit intubaci či před intubací Zvažít CPAP, pokud dechová frekvence > 20/min a SpO₂ < 94% na FiO₂ 40%
Cílové rozmezí SpO₂	94–98%
Základní předpoklad	Pacient musí být schopen tolerovat masku
Nevhodnost u pacientů	Zmatenost, demence, systolický TK < 90 mmHg, Glasgow coma scale < 15, závažná přidružená onemocnění, klaustrofobie
Iniciální nastavení	10 cm H ₂ O; FiO ₂ 60–100%
Monitorace	Každou hodinu: SpO ₂ , dechová a tepová frekvence Vyšetření astrapu není nutné, pokud není přítomná hyperkapnie, zásadní je monitorace SpO ₂ pulzním oxymetrem Každé 2 hodiny: pronace, ležení na boku HFNO pouze používat k odpočinku od CPAP či při pronaci
Eskalace	Titrace CPAP: 8–14 cmH ₂ O; FiO ₂ 60–100% Eskalace při dechové frekvenci > 30/min při nastavení CPAP 10 cmH ₂ O, FiO ₂ 60% a SpO ₂ < 94%, PaO ₂ ≤ 8.0 kPa, kontaktovat intenzivistu
Ukončení	Při nastavení CPAP na FiO ₂ ≤ 40% a udržení SpO ₂ > 94% → postupně převádět na HFNO či dodat kyslík pomocí obličejové masky při zachování SpO ₂ > 94%

Tab. 2. Typické laboratorní nálezy u onemocnění covid-19 (upraveno dle doporučení Národního zdravotního systému (NHS))

Laboratorní ukazatel	Výsledek	Komentář
Leukocyty	normální	Podíl neutrofilů k lymfocytům > 3: nepříznivý prognostický ukazatel
Lymfocyty	↓	až u 80% případů
Neutrofilie	normální/↑	
Trombocyty	středně ↓	< 100 10 ⁹ /l: nepříznivý prognostický ukazatel
C-reaktivní protein	↑	> 125 mg/l: nepříznivý prognostický ukazatel
Laktát	Středně ↑	
Troponin	↑	Nepříznivý prognostický ukazatel (EKG bez známek infarktu myokardu)
Urea/kreatinin	Středně ↑	Většinou mírné akutní renální selhání
Albumin	↓	
Kreatinkináza	↑	Rabdomyolýza může přispět k pozdějšímu renálnímu selhání
Jaterní enzymy (AST a ALT)	↑	5násobek normy: tranzitní, nefulminantní hepatitida, maximum 14. den
Feritin	↑	

Tab. 3. Skóre mortality (upraveno dle doporučení Národního zdravotního systému (NHS))

Parametr	Charakteristika	Skóre
Věk	< 50 let	0
	50–59 let	2
	60–69 let	4
	70–79 let	6
	≥ 80 let	8
Pohlaví	Žena	0
	Muž	1
Počet přidružených onemocnění: chronické srdeční onemocnění; chronické respirační onemocnění (kromě astmatu); chronické onemocnění ledvin (glomerulární filtrace ≤30); mírné až závažné onemocnění jater; demence; chronické neurologické onemocnění; onemocnění pojivové tkáně; diabetes mellitus (kontrolovaný dietou, tabletami nebo inzulinem); HIV/AIDS; malignita; obezita.	0	0
	1	1
	≥ 2	2
Dechová frekvence	< 20/min	0
	20–29/min	1
	≥ 30/min	2
Saturace O ₂ na vzduchu	≥ 92 %	0
	≤ 91 %	2
Glasgow coma scale	15	0
	≤ 14	2
Urea (mmol/l)	≤ 6,9	0
	7–14	1
	≥ 14,1	3
C-reaktivní protein (mg/l)	≤ 49	0
	50–99	1
	≥ 100	2
Celkové skóre pacienta	-----	

Podpurná a medikamentózní léčba

Pacient by měl mít zajištěnou adekvátní hydrataci a výživu. Velká část pacientů je při přijetí dehydratována, a proto *intravenózní dodání tekutin* je důležité. U pacientů se pravidelně kontroluje stav hydratace, hodnoty elektrolytů a renální funkce. Zde je vhodné upozornit na skutečnost, že oproti jaru 2020, kdy byla doporučena restrikce tekutin, se nyní doporučuje infúzní terapie k udržení řádné hydratace pacienta (14).

Podle National Institute for Health and Care Excellence (NICE) by nasazení *antibiotik* mělo vycházet z mikrobiologických výsledků (hemokultura, vyšetření sputa či tracheálního aspirátu), výsledku krevního obrazu, antigenních testů z moče na legionellu a pneumokok a zobrazovacích metod (rtg, CT, ultrazvuk). Vysoká hodnota C-reaktivního proteinu nemusí indikovat bakteriální infekci. Publikovaná data a klinické zkušenosti dokládají, že řada pacientů s covid-19 infekcí má zvýšené hodnoty C-reaktivního proteinu. Ukazuje se, že u covid-19 pozitivních jedinců většina pneumonií je virových. Bakteriální superinfekce se vyskytuje u méně než u 10 % pacientů. Na druhou stranu, pacienti na jednotkách intenzivní péče mají větší pravděpodobnost rozvoje bakteriální infekce ve srovnání s pacienty na standardních odděleních. Pokud jsme si jisti, že klinický obraz je charakteristický pro covid-19 infekci, pak se doporučuje nenasazovat antibiotika. Empirické nasazení antibiotik je indikováno, pokud je podezření na bakteriální infekci. Zvýšený počet neutrofilů či lobární konsolidace na rtg může ukazovat na bakteriální infekci. Pokud je podezření na bakteriální infekci, doporučuje se nasadit antibiotika ještě před mikrobiologickými výsledky. Výběr antibiotika by měl vyplývat z místních zvyklostí a antibiotické rezistence a ideálně by měl být diskutován s mikrobiologem, event. klinickým farmakologem.

Tab. 4. Hodnocení skóre ve vztahu k riziku úmrtí (upraveno dle doporučení Národního zdravotního systému (NHS))

Skóre	Riziko úmrtí (%)
0–2	0,5
3	1,2
4	2,4
5–6	4,5
7–8	7,7
9	10,0
10	39,3
11–12	44,5
13–14	52,1
15–16	61,5
17–18	72,3
≥ 19	80,1

V řadě NHS nemocnicích se nasazuje Co-amoxiclav i. v./p. o. a většinou se ukončuje léčba po 5 dnech. V případech podezření na atypickou pneumonii se přidává klaritromycin.

Výsledky rozsáhlé britské studie RECOVERY ukázaly, že *dexamethason* snížil 28denní mortalitu u těch hospitalizovaných pacientů, kteří vyžadovali invazivní mechanickou ventilaci či jakoukoliv formu oxygenoterapie (15). Toto nebylo prokázáno u jedinců bez respirační podpory. Dexamethason v dávce 6 mg 1krát denně i. v./p. o. po dobu 10 dní (či do doby propuštění z nemocnice) se nasazuje ihned, jakmile pacient vyžaduje jakoukoliv formu oxygenoterapie. Delší podání (až 28 dní) Hydrocortisonu (50 mg inj., 3krát denně) se doporučuje zvážit u pacientů v septickém šoku. Při léčbě kortikosteroidy by se měla jednou denně monitorovat glykemie. U diabetiků by se měla kontrolovat glykemie 4krát denně.

NHS nemocnice ponechávají na zvážení nasazení inhibitorů protonové pumpy a přípravků s *vitaminem D* (16). Přímá souvislost mezi hodnotami vitamínu D a incidencí či výsledkem covid-19 infekce nebyla dosud jednoznačně prokázána. Na druhou stranu je známo, že vitamin D má imunomodulační roli i v případech respiračních infekcí. Je pravda, že vážný průběh covid-19 onemocnění a deficit vitamínu D sdílí obdobné rizikové skupiny s ohledem na věk (starší), tělesnou hmotnost (obezita) a minoritní etnikum. Tato problematika si proto vyžaduje další výzkum.

Podání antivirotika remdesiviru prokázalo snížení délky hospitalizace (17). *Remdesivir* se doporučuje nasadit během prvních 10 dnů od začátku příznaků či během 10 dní od prvního pozitivního PCR testu. Toto doporučení bylo dále podpořeno nedávno publikovanou studií, která ukázala, že pokud se remdesivir podá pacientům se závažným a velmi závažným průběhem covid-19 infekce v době do 9 dní od začátku příznaků, dochází k významnému snížení úmrtnosti (18). Při pozdější aplikaci úmrtnost nebyla ovlivněna. Tento lék je indikován u pacientů, kteří vyžadují jakoukoliv formu oxygenoterapie k udržení $SpO_2 > 94\%$. Remdesivir se podává v dávce 200 mg i. v. první den a dále v dávce 100 mg i. v. po dobu následujících 4 dnů. Pacienti by měli mít denně kontrolovány hodnoty elektrolytů, renálních a jaterních funkcí.

Výsledky RECOVERY a REMAP-CAP studií podpořily podávání inhibitoru receptoru pro interleukin-6, *tocilizumabu*, při současném podání steroidů, jelikož prokázaly snížení mortality u vážně nemocných pacientů, u pacientů s rychlým zhoršením se zvyšující se mi nároky na kyslík a s významným prozánětlivým stavem (19, 20). V rámci NHS se *tocilizumab* či *sarilumab* podává v časně fázi u vážně nemocných pacientů. Nasazuje se u pacientů na respirační (CPAP/mechanická ventilace) či kardiovaskulární podpoře. Podává se v dávce 8 mg/kg (maximálně 800 mg) v jedné dávce během 24 hodin od začátku orgánové podpory. Může se opakovat po 12–24 hodinách, pokud nedošlo ke zlepšení.

Antikoagulační profylaktická i terapeutická léčba má svá místní specifika a její důležitost byla zmíněna výše. Léčba ARDS se řídí intenzivistou a je nad rámec tohoto sdělení.

V České republice a na Slovensku hojně diskutovaný *ivermektin* není dosud podložený žádnou studií, která by doložila jeho přínos v léčbě koronavirového onemocnění. Evropská léková agentura (EMA – European Medicines Agency), stejně tak jako FDA (US Food and Drug Administration) či NHS nedoporučují používání *ivermektinu* v léčbě covid-19 infekce. Obdobně neexistují dostatečné důkazy podporující

význam podávání *isoprinosinu*. RECOVERY studie ukončila větev sledující efekt *colchicinu*, jelikož nebyl prokázáno snížení úmrtnosti. Podávání *hydroxychloroquinu* obdobně neprokázalo klinický benefit. EMA nyní analyzuje výsledky s monoklonálními protilátkami v léčbě těch pacientů, kteří nevyžadují kyslíkovou podporu, ale řadí se do vysoce rizikové skupiny s ohledem na progresi do těžkého stavu. Tyto protilátky se mají podávat co nejdříve od prokázání infekce a do 10 dnů od začátku příznaků. Hodnotí se účinnost jak kombinace těchto preparátů, tak monoterapie *bamlanivimabem*. Terapie *bamlanivimabem* u pacientů s mírným až středně těžkým průběhem byla spojena se snížením virové nálože a se zlepšením klinického stavu (21). Firma Roche nedávno zveřejnila výsledky III. fáze studie REGN-COV 2067, ve které se podávala kombinace *casirivimabu* s *imdevimabem* u pacientů s lehkým a středně těžkým průběhem infekce v mimonemocniční péči. Ukázalo se, že došlo ke snížení nutnosti hospitalizace či mortality u vysoce rizikové skupiny pacientů o 70%. V rámci NHS se tyto protilátky zatím rutinně nepoužívají. Výzkum zaměřující se na terapeutické možnosti u pacientů s covid-19 infekcí pokračuje, a tudíž je nezbytné neustále sledovat nová doporučení. Z probíhajících prospektivních studií jsou registrovány velmi pozitivní zprávy o užívání *aspirinu* u pacientů s covid-19 infekcí s příznivým dopadem na mortalitu.

Závěrem si dovoluji shrnout hlavní aspekty v péči o pacienty s covid-19 infekcí. Zásadní v péči o pacienty s onemocněním covid-19 je pravidelné monitorování všech pacientů i na standardních odděleních s cílem udržovat $SpO_2 > 94\%$. Je nutné si uvědomit, že u pacientů může dojít k náhlému zhoršení SpO_2 a k rozvoji respirační insuficience s nutností oxygenoterapie. Záludnost je v tom, že pacient nemusí vykazovat žádné příznaky dušnosti, či se cítit velmi špatně. Komentář nastínil algoritmus oxygenoterapie s důrazem na CPAP metodu, která se zdá být přínosná zejména s ohledem nad oddálení umělé plicní ventilace. Antikoagulační terapie, podání *remdesiviru*, jakož i zahájení léčby *dexamethasonem* při nutnosti jakékoliv oxygenoterapie, by mělo být standardním postupem v léčbě o tyto pacienty. Nasazení antibiotik je ke zvážení, a to zejména v případech podezření na superinfekci. Lze očekávat, že výsledky studií přinesou další možnosti v léčbě pacientů s covid-19, a proto je velmi důležité sledovat aktuální poznatky v této oblasti.

MUDr. Bashar Aldhoon, Ph.D. se podílel na péči o pacienty na COVID-19 oddělení jako konzultant v nemocnici Royal Worcestershire Hospital ve Worcesteru ve Velké Británii.

LITERATURA

- Shah S, Majmudar K, Stein A et al. Novel use of home pulse oximetry monitoring in COVID-19 patients discharged from the emergency department identifies need for hospitalization. *Acad Emerg Med* 2020; 27(8): 681–692. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323027/pdf/ACEM-9999-na.pdf>
- Torjesen I. Covid-19: Patients to use pulse oximetry at home to spot deterioration. *BMJ* 2020; 371: m4151. Dostupné z <https://www.bmj.com/content/bmj/371/bmj.m4151.full.pdf>
- Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020; 323(15): 1499–1500. Dostupné z <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762996>.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092819/pdf/NEJMoa2002032.pdf>.
- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020; 323(22): 2329–2330. Dostupné z <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765302>.
- Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 pneumonia from acute respiratory distress syndrome (ARDS) and high altitude pulmonary edema (HAPE): therapeutic implications. *Circulation* 2020; 142: 101–104. Dostupné z <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047915>.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(2): 120–128. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7412750/pdf/nihms-1610775.pdf>.
- Nightingale R, Nwosu N, Kutubudin F et al. Is continuous positive airway pressure (CPAP) a new standard of care for type 1 respiratory failure in COVID-19 patients? A retrospective observational study of a dedicated COVID-19 CPAP service. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7(1): e000639. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337881/pdf/bmjresp-2020-000639.pdf>.
- Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective ca-

se-control study. Eur Respir J 2020; 56(2): 2001692. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241113/pdf/ERJ-01692-2020.pdf>.

10. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure The HENIVOT Randomized Clinical Trial. JAMA. doi:10.1001/jama.2021.4682 Published online March 25, 2021.

11. Bamford P, Bentley A, Dean J et al. ICS guidance for prone positioning of the conscious COVID patient 2020. Intensive Care Society, 2020. Dostupné z <https://emcrit.org/wp-content/uploads/2020/04/2020-04-12-Guidance-for-conscious-proning.pdf>.

12. Helms J, Tacquard C, Severac F et al. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med 2020;46: 1089-1098. Dostupné z https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197634/pdf/134_2020_Article_6062.pdf.

13. Pellicori P, Doolub G, Wong CM et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021; Issue 3. Art. No.: CD013879. Dostupné z <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013879/epdf/full>.

14. Malbrain MLNG, Ho S, Wong A. Thoughts on COVID-19 from the International Fluid Academy. ICU Management & Practice 2020; 1: 80–85. Dostupné z https://healthmanagement.org/uploads/article_attachment/icu1-v20-thoughtsoncovid-19.pdf.

15. RECOVERY Collaborative Group: Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384(8): 693–704. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383595/pdf/NEJMoa2021436.pdf>.

16. Vimalaswaran KS, Forouhi NG, Khunti K. Vitamin D and covid-19. BMJ 2021; 372: n544. Dostupné z <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n544.full.pdf>.

17. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. N Engl J Med 2020; 383: 1813-1826. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262788/pdf/NEJMoa2007764.pdf>.

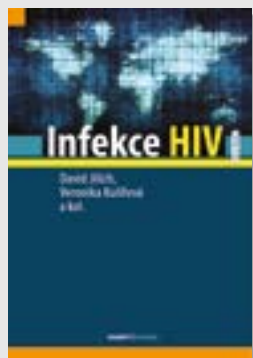
18. Mehta RM, Bansal S, Bysani S et al. A shorter symptom-onset to remdesivir treatment (SORT) interval is associated with a lower mortality in moderate-to-severe COVID-19: a real-world analysis. Int J Infect Dis 2021; pii: S1201-9712(21)00178-8. Dostupné z <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221001788>.

19. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. N Engl J Med 2021 Feb 25;NEJMoa2100433. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Dostupné z <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100433>.

20. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. 2021; preprint. Dostupné z <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>.

21. Chen P, Nirula A, Heller B et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 229–237. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646625/pdf/NEJMoa2029849.pdf>.

KNIŽNÍ NOVINKY



Infekce HIV

David Jilich, Veronika Kulířová a kol.

Přední čeští odborníci vám po delší době přinášejí publikaci na téma HIV, neboť péče o HIV-pozitivní pacienty se dnes netýká jen specializovaných pracovišť, ale čím dál tím více proniká do všech zdravotnických a sociálních zařízení. Autoři si nekladou za cíl podat detailní přehled dané problematiky, jde především o to srozumitelným způsobem poskytnout základní informace široké odborné veřejnosti, která s těmito pacienty může přijít do styku.

V rámci publikace jsou probráný aktualizované kapitoly jako je epidemiologie a diagnostika HIV, patogeneze, klinika a léčba. Kniha je obohacena o nové, aktuální otázky jako je Pre- a Postexpoziční profylaxe či HIV v ordinaci praktického lékaře.

Text je bohatě doplněn přehlednými schémata, tabulkami a zajímavou obrazovou dokumentací.

Maxdorf 2021, 176 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-688-7

Cena: 395 Kč

Formát: 140 × 200 mm, pevná



Hematologie a hematookologie v kazuistikách

Peter Rohoň a kol.

Hematologie tvoří jednu z tradičních součástí vnitřního lékařství. Avšak zejména vývoj hematookologie v posledních desetiletích vytvořil z hematologie velmi komplexní a náročný obor se zásadním celospolečenským dopadem. Hematologie a hematookologie se navíc mimořádně rychle vyvíjí. Týká se to jak proměn klasifikace řady nozologických jednotek, tak zejména rychlého nástupu nových látek do hematookologické léčby. Pokroky v diagnostice, a zejména pak cílená a biologická léčba přináší pro řadu nemocných novou naději. Tyto nové terapeutické možnosti však nejsou v praxi vždy plně využívány. Kniha kolektivu erudovaných autorů v čele s doc. MUDr. Peterem Rohoňem, Ph.D., je učebnicí hematologie a hematookologie v instruktivních kazuistikách. Autoři na konkrétních případech názorně ukazují, že nové léčebné možnosti, jsou-li správně aplikovány, dnes mohou zachránit řadu nemocných.

Maxdorf 2020, 254 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-681-8

Cena: 695 Kč

Formát: 200 × 265 mm, pevná (V8)

Právní aspekty aplikace střevního mikrobiomu

Šárka Špeciánová

Ústav veřejného zdravotnictví a medicínského práva 1. LF UK, Praha

Aplikace střevního mikrobiomu, tzv. transplantace stolice, je v současné době diskutovaný léčebný postup, který je předmětem odborného zájmu nejenom po medicínské, ale i po právní stránce. Cílem tohoto článku je uvést současný právní pohled na tuto problematiku s nástinem možných nově právně regulovaných oblastí. Problematika se dotýká nejenom právní úpravy obsažené v občanském zákoníku v části věnované produktům vznikajícím v lidském těle, ale též i dalších zákonů z oblasti medicínského práva. Je zmíněn i pohled regulačních autorit v EU. Je zřejmé, že regulační autority EU ponechávají tuto oblast na právní úpravě jednotlivými členskými státy EU.

Klíčová slova: mikrobiom, transplantace stolice, produkty vznikající v lidském těle, farmakologické, metabolické i imunologické účinky působení, občanský zákoník, zákon o léčivech, zákon o zdravotnických prostředcích, zákon o tkáních a buňkách, transplantační zákon, úprava de lege ferenda.

Legal aspects of intestinal microbiome application

Application of intestinal microbiome (Fecal Microbiota Transplantation) is currently discussed treatment procedure which is the subject of professional interest not only when it comes to its medical aspects, but also its legal regulation. The aim of this article is to introduce a legal perspective on this subject matter and outline possible newly regulated areas. The subject matter is linked not only with the legislation contained in the Czech Civil Code in the section devoted to products having its origin in the human body, but also with other laws in the area of medical law. The position of regulatory authorities in the EU is also mentioned. It is apparent that EU's regulatory authorities leave this area for the legislation of individual EU member States.

Key words: microbiome, fecal microbiota transplantation, products arising in the human body, pharmacological, metabolic and immunological effects of action, Civil code, Law on medicines, Law on medical devices, Law on tissues and cells, Transplantation Law, legal regulation de lege ferenda.

Úvod

Díky novým technologiím, zejména sekvenování DNA, se daří pochopit komplexitu a složení mikrobiomu. Mikrobiom obsahuje přibližně 1 150 různých bakteriálních druhů.¹ Pro aplikaci střevního mikrobiomu se používají též názvy transplantace stolice, fekální mikrobiální transplantace či fekální bakterioterapie. Uvádí se též zkratka FMT z anglického označení „Fecal Microbiota Transplantation“ (dále jen „FMT“ či „transplantace stolice“). V této souvislosti je třeba zohledňovat pojem „mikrobiom“ (množina všech druhů mikrobů, které byly v daném prostředí zjištěny pomocí molekulárně biologických metod, hlavně genetických analýz) a „mikrobiota“ (množina všech druhů, které obývají dané prostředí – jedná se o obecnější pojem).

Jedná se o přenos celé fekální mikrobiální komunity od dárce k pacientovi, který má narušený nebo vyčerpaný střevní mikrobiální ekosystém.² Transplantace stolice je technika známá a praktikovaná po staletí. Záznamy jsou datovány až do 4. stol. do Číny, kde se konzumace směsi fekálních látek a vody, označované jako „žlutá polévka“, používala jako prostředek k léčbě otravy jídlem a při průjmeh.³ V moderním lékařství bylo první úspěšné použití FMT hlášeno v roce 1958 od Eisemana a spolupracovníků⁴, kteří ošetřovali čtyři pacienty s pseudomembranózní kolitidou způsobenou *Clostridioides* (dříve *Clostridium*) *difficile* (CD), který byl v té době neznámý.

Podle klinické studie⁵ dokáže fekální transplantace upravit poruchy střevní dysmikrobie, a tím pozitivně ovlivnit⁶ záněty střev způsobené

1. Tutková M, Kučerová-Rudá J. Mikrobióm v súvislosti s metabolickým syndrómom a možností terapeutického využitia jeho ovplyvnenia. Čes. slov. Farm. 2018; 67: 71–80.

2. König J, Siebenhaar A, Hogenauer C et al. Consensus report: faecal microbiota transfer – clinical applications and procedures. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 222–239.

3. Shi YC, Yang YS. Fecal microbiota transplantation: current status and challenges in China. JGH Open 2018; 2: 114–116.

4. Eiseman B, Silen W, Bascom GS et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958; 44: 854–859.

5. Brandt J, Lawrence J. Fecal Transplantation for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2012: 191–194.

6. Fekální transplantace sama o sobě neléčí zánět střev vyvolaný *C. difficile*. V důsledku této infekce (ale i z jiných příčin) vznikají těžké poruchy střevní mikroflóry a ty se léčí převodem stolice od zdravého dárce. Transplantace stolice tak nastolí mikrobiomovou rovnováhu a v důsledku nepůsobení patogenních bakterií nedochází k poškození střev častými záněty.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Šárka Špeciánová, sarka.specianova@lf1.cuni.cz

Ústav veřejného zdravotnictví a medicínského práva 1. LF UK, Praha

Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e3): e41–e46

Článek přijat redakcí: 18. 1. 2021

Článek přijat po recenzích k publikaci: 31. 3. 2021

bakterií *Clostridioides Difficile* až u 93 % pacientů. Též má pozitivní vliv na léčbu dalších onemocnění trávicího traktu, jako je syndrom dráždivého tračníku a ulcerózní kolitidy⁷. Jsou prováděny další studie za účelem prokázání účinnosti a bezpečnosti použití fekální transplantace u léčby dalších onemocnění, jako je jaterní encefalopatie⁸, metabolický syndrom⁹ a kolonizace střeva multirezistentními bakteriemi.¹⁰

Transplantace stolice je již poměrně častým léčebným postupem soudě podle dostupných informací pro pacienty. Pacientům s rekurentní infekcí *Clostridioides difficile* je tento léčebný postup k dispozici na několika desítkách gastroenterologických, infektologických a interních pracovištích v České republice. Hovoří se i o rozšíření oblastí, ve kterých by aplikace střevního mikrobiomu pacientovi mohla zmírnit či vyléčit jeho zejména chronické obtíže. V rámci klinických hodnocení léčiv se sleduje možná spojitost mezi účinností zkoumaného léčiva a střevní mikrobiotou konkrétního pacienta.

V medicínské oblasti je zřejmý velký posun při ověřování účinnosti a bezpečnosti tohoto postupu. Je však nutné se zabývat otázkou, jaká právní úprava umožňuje lékařům aplikovat pacientovi střevní mikrobiotu a zároveň i mikrobiom.

Přístupy poskytovatelů zdravotních služeb se liší. Jedná se o výzkumný projekt podléhající posouzení zejména etickou komisí poskytovatele zdravotních služeb, který tento výzkum provádí, jako je tomu u několika poskytovatelů. Je-li to takto vyhodnoceno poskytovatelem zdravotních služeb, pacient je informován o aplikaci stolice jako o experimentálním postupu, pokud se nejedná o aplikaci při zánětech střev vyvolaných *C. difficile*. Pacient je si vědom o zařazení do výzkumu po řádném informování a podpisu informovaného souhlasu.¹¹

U jiných poskytovatelů zdravotních služeb se pacient dozvídá i informace, že se jedná v současnosti o léčebnou metodu¹² zejména k léčbě těžkých, přetrvávajících a opakujících se průjmovitých onemocnění vyvolaných bakterií CD. Z popisu v informaci pro pacienta je možné dovodit, že je tento postup aplikován i v jiných indikacích, neboť uvedená léčba průjmovitých onemocnění vyvolaných bakterií CD je pouze demonstrativním, nikoliv taxativním výčtem indikací.

Je zřejmé, že se jedná o odlišné režimy, ve kterých je tento postup prováděn. Stanovení řádného režimu a vyhodnocení aplikovatelné právní úpravy je však klíčové i z pohledu možných odpovědnostních vztahů vznikajících v případě způsobené újmy na zdraví. Na druhou stranu je již

možné od 1. 1. 2020 vykazovat výkon s kódovým označením č. 23 200 – fekální bakterioterapie (FBT) při léčbě rekurentní klostridiové kolitidy. Jedná se o vykazání činností spojených s převzetím stolice od dárce, její homogenizace, filtrace a následné aplikace pacientovi¹³.

Zaměříme-li se čistě prakticky na tuto oblast, toto právní vyhodnocení je mimo jiné potřebné i pro úpravu pojistné smlouvy poskytovatele zdravotních služeb¹⁴, neboť způsobená újma na zdraví při provedení výzkumných projektů (jednalo by se o nové indikace, které nejsou zahrnuté ve standardech léčebné péče¹⁵) je zpravidla ve výluce z pojistného krytí u smluv o pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb. Tento text přináší možné de lege ferenda úvahy na úpravu stávající právní úpravy.

Produkty vznikající v lidském těle a právní úprava v občanském zákoníku

Stolici tvoří nestravitelné zbytky potravy, odloučené střevní buňky a velké množství střevních bakterií (stolice se tvoří i při hladovění), 70 % tvoří voda¹⁶. Úpravu pro nahlížení na stolici z pohledu práva subsidiárně nalézáme v občanském zákoníku¹⁷. Tato úprava pojednává o ochraně odňatých částí lidského těla, z čehož by se dal dovodit i náhled na stolici.

Člověk, jemuž byla odňata část těla, má právo dozvědět se, jak s ní bylo naloženo. Naložit s odňatou částí lidského těla způsobem pro člověka nedůstojným nebo způsobem ohrožujícím veřejné zdraví se zakazuje. Odňatou část lidského těla lze za jeho života použít k účelům zdravotnickým, výzkumným nebo vědeckým, pokud k tomu dal dotyčný souhlas. K použití odňaté části těla člověka k účelu svou povahou neobvyklému se vyžaduje jeho výslovný souhlas vždy. Pro potřeby nakládání se stolicí a též k jejímu právnímu zařazení je pak důležité ustanovení občanského zákoníku¹⁸, které upřesňuje, že o tom, co má původ v lidském těle, platí obdobně to, co o částech lidského těla. Dodejme pro nastínění složitosti celého posouzení, že transplantací se přenáší kultura mikroorganismů, která žije ve střevě. Cílem transplantace není přenos lidských buněk, nýbrž bakterií (a dalších mikroorganismů). Je problematické vycházet z toho, že bakterie mají původ v lidském těle. Potrava nemá původ v lidském těle a stejně tak střevní bakterie, neboť byly do organismu vneseny až po narození. Obsah střeva se tak stává součástí zevního prostředí.

Občanský zákoník tak rozšiřuje aplikovatelnost pravidel, která jsou stanovena pro odňaté části lidského těla i na to, co má původ v lidském

7. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102–109.

8. Bajaj JS, Kssam Z, Fagan A et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomised clinical trial. *Hepatology* 2017; 66: 1727–1738.

9. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–6.e7.

10. Singh R, de Groot PF, Geelings SE et al. Fecal microbiota transplantation against intestinal colonization by extended spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae: a proof of principle study. *BMC Res Notes* 2018; 11: 190.

11. Vychází se z doporučených postupů – evropský a český na www.infekce.cz, kde je již tato léčba integrální součástí postupu při rekurentní a těžké infekci *Clostridioides difficile*. V ostatních indikacích se jedná o experimentální metodu.⁷

12. K tomuto bližší informace pro pacienta a informovaný souhlas s fekální bakterioterapií http://www.ftn.cz/upload/ftn/Kliniky/interna/dokumenty/inf_souhlasy/int_F-TN-980_IS_-_Fekalni_bakterioterapie_transplantace_stolice.pdf.

13. Vyhl. č. 269/2019 Sb., kterou se mění vyhláška č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, ve znění pozdějších předpisů.

14. Úprava dle ustanovení § 45 odst. 2 písm. n) zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), ve znění pozdějších předpisů.

15. Jedná se o Doporučený postup fekální bakterioterapie pro léčbu rekurentní klostridiové kolitidy ze dne 9. 4. 2018.

16. Vokurka M, Hugo J, a kol. Velký lékařský slovník, 7. vydání. Praha: Maxdorf, 2007, s. 296.

17. Ustanovení § 111 zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník, ve znění pozdějších předpisů.

18. Konkrétně ustanovení § 111 odst. 3 občanského zákoníku.

těle. Nedomnívám se však, že by občanský zákoník tímto ustanovením uváděl, že i odpadní produkty jsou částí lidského těla.¹⁹ Uvádí se tím pouze rozšíření pravidel upravující nakládání s částmi lidského těla i na další produkty vznikající v lidském těle. Nelze se ztotožnit s opačným závěrem, že stolice je částí lidského těla, neboť vzniká z potravy přijímané, proto se nestává jeho součástí, pouze je organismem zpracovávána díky biochemickým procesům. Určité látky obsažené v potravě lidské tělo zpracuje a využije ke své tělesné činnosti, velkou část však vyloučí jako nestravitelné zbytky, přičemž tato část není dotčena biochemickými procesy²⁰.

K tomuto se obdobně vyjadřuje i komentář k občanskému zákoníku²¹, který uvádí aplikovatelnost pravidel i na to, co má původ v lidském těle s tím, že není důvodu, proč by měl být odlišně chápán právní režim odňatých částí lidského těla v užším smyslu oproti jiným součástem organismu, popř. tomu, co z těla vychází přirozenou cestou. Při nakládání s tímto biologickým materiálem má člověk právo se k tomu vyjádřit.²² Proto v případě poskytnutí biologického materiálu ke zdravotnickým, výzkumným nebo vědeckým účelům (veškeré tyto důvody přicházejí v úvahu při transplantaci stolice) je třeba, aby k tomuto použití dal člověk souhlas. K použití odňaté²³ části těla člověka k účelu svou povahou neobvyklému se vyžaduje jeho výslovný souhlas vždy – domnívám se, že by se jednalo o jiné použití, než je tomu u transplantace stolice, navíc občanský zákoník již předpokládá použití pro zdravotnické, výzkumné nebo vědecké účely.

Komentář k občanskému zákoníku²⁴ nabádá k určité pružnosti při aplikaci zmíněných pravidel s ohledem na specifickou povahu jednotlivého případu, a to s respektem jak k autonomii vůle dotčeného člověka, tak k potřebě ochrany veřejného zdraví a pořádku a v souladu s dobrými mravy. Dodejme, že části lidského těla nejsou občanským zákoníkem obecně považovány za věc v právním smyslu²⁵. Věcí v právním smyslu tak není člověk, ani jeho mrtvé tělo, či části lidského těla. Člověk má právní osobnost od narození až do smrti, po smrti se již za osobu nepovažuje. Z tohoto důvodu zákonodárce upravil režim postavení lidského těla po smrti člověka, kdy zanikla jeho osobnost²⁶.

Výše uvedenou tezi, že části lidského těla nejsou považovány za věc v právním smyslu, prolamuje úprava v občanském zákoníku²⁷. Jedná-li se o vlasy nebo podobné části lidského těla, které lze bezbolestně odejmout bez znečistlivění a které se přirozenou cestou obnovují; ty lze přenechat jinému i za odměnu a hledí se na ně jako na věc movitou. Občanský zákoník výslovně zmiňuje vlasy, důvodová zpráva k občanskému zákoníku²⁸ hovoří i o nehtech či moči. Lze se proto domnívat, že požadované znaky by splňovala i stolice. Vycházíme-li z teze, že se na stolici hledí jako na movitou věc, může být na rozdíl od jiných částí lidského těla obchodovatelná. I pokud bychom nepřijali tezi o stolici jako movité věci a byla by vyloučena její obchodovatelnost, dárci by bylo možné kompenzovat náklady a nepohodlí, které je spojeno s odběrem tohoto biologického materiálu²⁹.

Právní předpisy aplikovatelné na problematiku nakládání se stolicí

Při právní analýze, které právní předpisy by bylo možné posoudit a dovést jejich případnou aplikovatelnost a které se věnují i problematice jejího využití pro zdravotnické, výzkumné či vědecké účely, mohou přicházet v úvahu následující.

Pro potřeby tohoto článku a ve snaze analyzovat současnou právní úpravu a její aplikovatelnost na použití metody transplantace stolice je třeba uvést rozlišující pojmy, které jsou následně v textu používány v tomto významu. Stolice je tvořena nestravitelnými zbytky potravy, odloupanými střevními buňkami a velkým množstvím střevních bakterií. Transplantát stolice³⁰ je pak upravená stolice aplikovatelná příjemci, neboť pro transplantaci stolice není možné použít přímo stolici.

Pro právní analýzu se nabízí posouzení aplikovatelnosti zákona o léčivech³¹, transplantačního zákona³², zákona o lidských tkáních a buňkách³³, dále pak zákona o zdravotnických prostředcích³⁴ či zákona o potravinách³⁵.

1. Zákon o léčivech

Zákon o léčivech definuje léčivý přípravek jako látku či kombinaci látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, a to buď za účelem

19. K tomuto též odlišný názor Bojanova, DP, Bordenstein SROV. Fecal transplants: what is being transferred? PLoS Biol 2016 – Lidská mikrobiota se vyvinula po miliony let díky koexistenci s lidmi a je vysoce specifická pro jednotlivce; lze tedy snadno tvrdit, že mikrobiota tvoří nedílnou součást lidského těla. Kromě mikroorganismů jsou ve stolici přítomny epitelální buňky zbavené výstelky gastrointestinálního traktu, jakož i imunoglobuliny a metabolity.

20. K tomuto obdobně Těšínová J, Doležal T, Polícar R. Medicínské právo. 2. vydání. Praha: C.H. Beck, 2019 str. 260.

21. Švestka J, Dvořák J, Fiala J, a kol. Občanský zákoník. Komentář. Svazek I. Praha: Wolters Kluwer, a. s. 2014: str. 422.

22. K tomuto úprava v ustanovení § 111 odst. 2 občanského zákoníku.

23. V kontextu tohoto textu by bylo vhodnější uvádět „odebrané“.

24. Švestka J, Dvořák J, Fiala J, a kol. Občanský zákoník. Komentář. Svazek I. Praha: Wolters Kluwer, a. s. 2014: str. 423.

25. Dle ustanovení § 493 občanského zákoníku ve spojení s úpravou v ustanovení § 489 občanského zákoníku.

26. Viz úprava v ustanovení § 493 občanského zákoníku.

27. Ustanovení § 112 občanského zákoníku.

28. Švestka J, Dvořák J, Fiala J, a kol. Občanský zákoník. Komentář. Svazek I. Praha: Wolters Kluwer, a. s. 2014: str. 425.

29. Příkladem může být kompenzace času a nepohodlí při jednom odběru 60 USD – viz informace pro dárci stolice – Stool Donation – www.openbiome.org.

30. Nejedná se však o pojem vycházející z díky transplantacího zákona, je čistě jazykově odvozen o pojmu transplantace stolice, který je využíván i v anglické terminologii – Fecal Microbiota Transplantation. Pojem transplantát je definován v Vokurka M, Hugo J, a kol Velký lékařský slovník, 7. vydání. Praha: Maxdorf, 2007: str. 1035 jako orgán či část těla, které jsou transplantovány, štěp. Z povahy věci je zřejmé, že transplantát stolice není transplantátem ve významu, který se běžně v medicíně používá. Proto by se dalo polemizovat o vhodnosti užití tohoto označení ve vztahu k přenosu upravené stolice dárci do těla příjemce.

31. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů.

32. Zákon č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (transplantační zákon), ve znění pozdějších předpisů.

33. Zákon č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách), ve znění pozdějších předpisů.

34. Zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů.

35. Zákon č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů.

obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy. Podání stolice formou její transplantace definici splňuje v případě, že cílem aplikace je ovlivnění funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického či metabolického účinku.

„Látkou“ se rozumí jakákoliv látka bez ohledu na její původ, který může být i lidský. Zákon o léčivech uvádí jako příklad lidskou krev, její složky a přípravky z lidské krve. Léčivou látkou se potom rozumí jakákoliv látka nebo směs látek určených k použití při výrobě nebo přípravě léčivého přípravku, která se po použití při této výrobě nebo přípravě stane účinnou složkou léčivého přípravku určenou k vyvinutí farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku za účelem obnovy, úpravy nebo ovlivnění fyziologických funkcí nebo ke stanovení lékařské diagnózy. Cílem transplantace stolice je právě obnova a úprava střevní mikroflóry a snaha o ovlivnění fyziologické funkce.

Státní ústav pro kontrolu léčiv na žádost nebo z vlastního podnětu dle zákona o léčivech³⁶ rozhoduje v případě pochybností, zda jde o léčivý přípravek, léčivou látku, léčivý přípravek podléhající registraci nebo o jiný výrobek³⁷. Nelze-li po posouzení všech vlastností výrobku jednoznačně určit, zda je výrobek léčivým přípravkem nebo jiným výrobkem, např. potravinou, platí, že se jedná o léčivý přípravek.

Zákon o léčivech tímto definuje postup pro určení výrobku. Pokud je plánovaná registrace léčivého přípravku a poté zavedení do distribuční praxe, tak je u nově vyvíjených hodnocených léčivých přípravků ověřena účinnost a bezpečnost v rámci klinických hodnocení. V případě transplantace stolice se lze s ohledem na specifčnost a variabilitu tohoto produktu domnívat, že tento postup není v nejbližších letech očekáván.

Právní předpisy regulující vývoj a výrobu léčiv upravují požadavky na sledovatelnost produktu, výrobu produktu ve shodě s farmaceutickou dokumentací³⁸, tj. aby vyrobený produkt byl reprodukovatelný a vyráběný v konzistentní podobě. Toto transplantát stolice nemůže ze své podstaty naplnit díky své individuální a proměnlivé povaze v závislosti na jednotlivých dárcích. Bezpečnost aplikovaného transplantátu stolice příjemci záleží na přísném výběhu a screeningu dárce, protože neexistuje a ani nemůže existovat žádná standardizace produktu.

Pokud je transplantát stolice aplikován, nabízí se příprava dle právní úpravy individuálně vyráběného léčivého přípravku v lékárně.³⁹ Individuální příprava léčivého přípravku pro jednotlivého pacienta je upravena v zákoně o léčivech⁴⁰.

Pro jistou podobnost bychom mohli inspiračně vycházet z platné právní úpravy pro výrobu léčivých přípravků pocházejících z lidské plazmy a krve. I když i zde narážíme na velké odlišnosti, neboť lidská

plazma od různých dárců je stále homogenní co do složení, ale složení střevní mikrobioty je výrazně variabilní. Plazma pro frakcionaci je tekutá část lidské krve zbývající po oddělení buněčných elementů z krve odebrané do obalu s antikoagulačním roztokem nebo oddělená průběžnou filtrací nebo odstředováním nesrážlivé krve během plazmaferézy. Je určena k výrobě přípravků z plazmy, zejména albuminu, koagulačních faktorů a imunoglobulinů lidského původu a specifikována v monografii Evropského lékopisu (Ph. Eur.) „Human plasma for fractionation“.⁴¹ Pro svoji specifickou povahu a jedinečné složení transplantátu stolice se nedomnívám, že by požadavky na transplantát stolice mohly být v budoucnu vůbec specifikovány v Evropském lékopisu. Při standardizaci produktů z krve či plazmy dochází k definování nepřipustných patogenů, v této oblasti by jistá podobnost mohla být. Pokud bychom hledali možnou, čistě inspirativní právní úpravu pro úvahy de lege ferenda, která předpokládá variabilitu produktu v závislosti na jedinečnosti počáteční látky (suroviny), přichází v úvahu právní úprava nakládání s tkáněmi.

2. Transplantační zákon

Vycházíme-li v úvahách z dikce transplantačního zákona, stolice logicky není orgánem. Transplantační zákon ještě definuje tkáň a buňky jako stavební součásti lidského těla včetně pozůstatků získaných při chirurgických operacích, dále krvetvorné buňky získané z kostní dřeně, z periferní a pupečnickové krve. Výslovně je vyloučeno za tkáň a buňky považovat orgány, krev a její složky, pohlavní buňky embryonální a fetální tkáň a orgány, vlasy, nehty, placenty a též odpadové produkty tělního metabolismu. I když se proces přenosu upravené stolice do těla příjemce nazývá transplantací, tento postup nenaplnuje definici transplantace podle transplantačního zákona, neboť transplantací je proces směřující k obnovení specifických funkcí lidského organismu přenosem orgánu nebo tkáň od dárce do těla příjemce. Proto úpravu v transplantačním zákoně nelze použít pro aplikaci střevního mikrobiomu pacientovi, neboť se jedná o proces směřující k obnově specifických funkcí lidského organismu přenosem mikrobioty dárce.

Určitou možnou inspiraci pro rozvoj této metody však v transplantačním zákonu nacházíme. Odběrová centra by mohla sloužit nejenom k odběru stolice, ale i k vytvoření transplantátu připraveného za přísných podmínek sledujících bezpečnou aplikaci příjemci. K tomuto by mohly sloužit stávající tkáňové banky definované transplantačním zákonem. Tkáňové banky jsou určeny k zajišťování odběrů, k dalšímu zpracování, vyšetřování, konzervaci, skladování a distribuci. Při těchto vyjmenovaných činnostech tkáňové banky postupují podle zákona o lidských tkáních a buňkách.

36. Konkrétně ustanovení § 13 odst. 2 písm. h) zákona o léčivech.

37. Ustanovení § 24a zákona o léčivech definuje další náležitosti žádosti o toto rozhodnutí.

38. Příkladem farmaceutické dokumentace může být Plasma Master File – PMF – základní dokument o plazmě, jak je uveden ve Směrnici 2001/83/ES (Příloha č. 1, Část III, čl. 1.1.a), je samostatný dokument oddělený od registrační dokumentace, který poskytuje veškeré podrobné informace o vlastnostech veškeré lidské plazmy použité jako výchozí materiál a/nebo surovina pro výrobu subfrakcí či mezioperačních frakcí, složek pomocných látek a účinné látky či účinných látek, které jsou součástí léčivých přípravků nebo zdravotnických prostředků.

39. Bližší úpravu nalezneme ve vyhl. č. 84/2008 Sb., o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky.

40. Konkrétně v ustanovení § 79 zákona o léčivech.

41. K tomuto blíže VYR-32 DOPLNĚK 14 verze 1 – Pokyny pro Správnou výrobní praxi – výroba léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy.

3. Zákon o lidských tkáních a buňkách

Zmíněný zákon o lidských tkáních a buňkách stanoví podmínky pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka, popřípadě ke zhotovení produktů z lidských tkání nebo lidských buněk určených k použití u člověka, a to při jejich darování, opatrování, vyšetřování, zpracování, skladování a distribuci. Vzhledem k tomu, že stolice pojmově nespadá pod definici tkání či buněk, jejichž nakládání je regulováno tímto právním předpisem, tento zákon je pro činnost spojené s aplikací stolice příjemci neaplikovatelný. De lege ferenda by však byl využitelný jako inspirační zdroj pro činnost zařízení, která upravují stolicí od dárce pro podání příjemci.

4. Zákon o zdravotnických prostředcích

Podle mechanismu účinku transplantátu stolice bychom mohli uvažovat i o klasifikaci stolice jako zdravotnického prostředku, pokud bychom vyloučili farmakologické, metabolické i imunologické účinky mikroorganismů v ní obsažené. Nelze však v budoucnu vyloučit jiné účinky, kterých by se využívalo při transplantaci stolice.

Zdravotnickým prostředkem totiž není transplantát, tkáň nebo buňka lidského původu, výrobek z nich odvozený a výrobek obsahující tkáň nebo buňku lidského původu. Výjimkou je výrobek, který obsahuje jako svou integrální součást látku, která může být při samostatném použití považována za složku léčivého přípravku nebo léčivý přípravek pocházející z lidské krve nebo lidské plazmy, a to v případě, že její působení představuje pouze doplňkový účinek k účinku zdravotnického prostředku. Ze souvětí uvedeného výše by se případně dala dovodit aplikovatelnost zákona o zdravotnických prostředcích, záleželo by však na mechanismu účinku, který by zdravotnický prostředek v těle příjemce transplantátu stolice vyvolával. Zdravotnické prostředky dle definice zákona o zdravotnických prostředcích nedosahují své hlavní zamýšlené funkce v lidském těle nebo na jeho povrchu farmakologickým, imunologickým nebo metabolickým účinkem; jejich funkce však může být takovými účinky podpořena.

Nelze proto vyloučit, že v budoucnu by byl klinicky ověřen i jiný mechanismus účinku než ten, který transplantát stolice spíše řadí mezi léčiva. Vzhledem k tomu, že právě výše uvedených účinků se při transplantaci stolice využívá a též z důvodu nemožnosti naplnit definice zákona o zdravotnických prostředcích, je aplikace tohoto právního předpisu na současné použití této metody vyloučena.

5. Zákon o potravinách

Také zákon o potravinách se nabízí jako možná právní úprava regulující nakládání se stolicí. Přicházela by v úvahu úprava regulující výrobu potravin pro zvláštní lékařské účely. Konkrétní druhy potravin, požadavky na zdravotní nezávadnost potravin určených pro zvláštní výživu, jejich složení, označování, podmínky a způsob jejich použití

upravuje v návaznosti na přímo použitelné předpisy Evropské unie vyhláška o potravinách určených pro zvláštní výživu⁴². Evropským nařízením⁴³ je zřízen Evropský úřad pro bezpečnost potravin a stanoví postupy týkající se bezpečnosti potravin. Toto nařízení dále definuje potravinu jako jakoukoliv látku nebo výrobek, zpracované, částečně zpracované nebo nezpracované látky, které jsou určeny ke konzumaci člověkem nebo u nichž lze důvodně předpokládat, že je člověk bude konzumovat⁴⁴. Mezi takové potraviny patří nápoje, žvýkačky a jakékoli látky včetně vody, které jsou úmyslně přidávány do potraviny během její výroby, přípravy nebo zpracování. Nařízení definuje, co mezi potraviny nezahrnuje a mimo jiné se jedná o léčivé přípravky⁴⁵, rezidua a kontaminující látky.

Současné znění zákona o potravinách proto již tuto definici neuvádí. Prováděcí vyhláška k zákonu definuje doplněk stravy jako potravinu, jejímž účelem je doplňovat běžnou stravu a která je koncentrovaným zdrojem vitaminů a minerálních látek (nebo dalších látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem), obsažených v potravine samostatně nebo v kombinaci a která je určená k přímé spotřebě v malých odměřených množstvích. Transplantát stolice by sice teoreticky mohl svými fyziologickými účinky naplnit tuto definici, mimo pochopitelně i další aspekty není možné dostát požadavkům stávající právní úpravy na výrobu potravin určených pro zvláštní výživu⁴⁶.

Zahraníční právní úpravy a možný vývoj de lege ferenda

Pro zajištění vysoké úrovně bezpečnosti a kvality transplantátu je klíčová právní regulace postupů, počínaje od pravidel pro vyšetření dárce, přes zajištění správné výrobní praxe až po předpisy upravující aplikaci transplantátu stolice. V rámci členských států Evropské unie je úprava nejednotná. Neexistuje harmonizované stanovisko týkající se klasifikace výrobků obsahujících živé bakterie buď jako izolované kmeny, nebo jako fekální transplantace. Tyto druhy produktů by mohly být potenciálně klasifikovány jako léčivé přípravky, zdravotnické prostředky nebo doplňky stravy, a to v závislosti na jejich objektivních charakteristikách, zamýšlené žádosti o zacházení nebo mechanismu činnosti. S ohledem na tuto úvahu by mělo být rozhodnutí o vhodné klasifikaci projednáno případ od případu v souladu s agenturou nebo příslušnými vnitrostátními orgány. Evropská Komise, GŘ pro zdraví & potravin (SANTE), jednotka B4 – lékařské produkty: kvalita, bezpečnost a inovace by měly být zapojeny do diskuse o klasifikaci (např. o požadavcích na screening dárce).⁴⁷

Od roku 2016 ve Spojených státech amerických FDA (Food and Drug Administration) reguluje transplantaci stolice jako nový hodnocený lék⁴⁸ s omezenou možností použití. Aplikace je možná pouze v nemocničních zařízeních u pacientů, kteří se léčí s rekurentní *Clostridioides difficile* infekcí refrakterní na standardní léčbu (dále jen „rCDI“). Výjimka pro

42. Vyhl. č. 54/2004 Sb., o potravinách určených pro zvláštní výživu a o způsobu jejich použití.

43. Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 178/2002, kterým se stanoví obecné zásady a požadavky potravinového práva.

44. Z veřejně dostupných zdrojů se dozvídáme, že se pacienti snaží i o domácí výrobu kapslí, které poté polykají ve snaze pozitivně ovlivnit svůj mikrobiom.

45. Ve smyslu směrnice Rady 65/65/EHS a 92/73/EHS.

46. Tato problematika byla neformálně konzultována s odborníky odborné skupiny pro speciální druhy potravin a NRL pro aditiva v potravinách Státního zdravotního ústavu.

47. Mihokovic N. EMA Experience and Perspective Regulatory challenges in the drug-food continuum IMI Stakeholder Forum 2017. Microbiome forum, slide 13.

48. V angl. originálu uvedeno jako IND – investigational new drug.

aplikaci transplantace stolice pro rCDI je jediným regulačním rámcem, podle kterého mohou instituce USA aplikovat tento postup.⁴⁹

V posledních několika letech se výzkumníci zapojili do včasného neformálního dialogu s tzv. Innovation Task force v rámci Evropské lékové agentury (dále jen „EMA“) v souvislosti s výrobky obsahujícími živé bakterie. Tato jednání vedla k výměně informací týkajících se identifikace určitých právních, regulačních a vědeckých otázek vývoje léčivého přípravku nebo hraničních produktů. K těmto typům výrobků se také vztahují vědecké postupy CHMP (Committee for medicinal products for human use) týkající se vědeckých stanovisek. Právní základ pro poskytování vědeckého poradenství je uveden v evropském nařízení stanovující postupy pro registraci léčivých přípravků⁵⁰. EMA poskytne členským státům a orgánům Společenství nejlepší možné vědecké poradenství ke každé otázce týkající se hodnocení jakosti, bezpečnosti a účinnosti humánních nebo veterinárních léčivých přípravků, která jí je předložena v souladu s právními předpisy Společenství týkajícími se léčivých přípravků.

V současné době neexistují žádné humánní léčivé přípravky obsahující živé bakterie, které byly povoleny v rámci centralizovaného registračního postupu⁵¹. V důsledku toho v současné době neexistují žádné bezprostřední plány rozvoje pokynů EU, které by pokrývaly tyto výrobky s ohledem na dosud omezené zkušenosti (pracovní plán pro biologickou pracovní stranu (BWP) pro 2017).⁵²

Na základě individuální konzultace s pracovníky Státního ústavu pro kontrolu léčiv lze zmínit, že v České republice Státní ústav pro kontrolu léčiv zatím posuzoval pouze zařazení stolice aplikované v indikaci klostridiové enterokolitidy, kdy ji klasifikoval jako léčivý přípravek, neboť její účinek v této indikaci je založen na komplexním účinku mikroorganismů obsažených ve stolici dárce. Při léčbě rekurentní klostridiové enterokolitidy se uplatňují farmakologické, metabolické i imunologické účinky těchto mikroorganismů. Pokud by se aplikace posuzovala pro jiné indikace, nelze vyloučit jinou klasifikaci, neboť vždy bude záležet na mechanismu účinku, jenž se uplatní v dané indikaci.

V dubnu 2018 byl vydán Společností infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně Doporučený postup fekální bakterioterapie pro léčbu rekurentní klostridiové kolitidy. Tento postup se nikterak nedotýká právní regulace použití transplantace stolice. V roce 2014 vznikla v Praze neformální pracovní skupina tvořená infektology, mikrobiology a gastroenterology, která v dalších letech organizovala setkání zájemců o problematiku CDI a FMT (Klostridiový den – každoročně konané setkání lékařů a dalších zdravotnických pracovníků

od roku 2015). Členové této skupiny na základě dobrovolných hlášení monitorují četnost provedených FMT na území České republiky. V období let 2015–2017 bylo v ČR provedeno více než 450 transplantací⁵³.

Jak již bylo zmíněno výše, pokud je transplantát stolice aplikován, nabízí se příprava dle právní úpravy individuálně vyráběného léčivého přípravku v lékárně.⁵⁴ Individuální příprava léčivého přípravku pro jednotlivého pacienta je upravena v zákoně o léčivech⁵⁵. Současná právní úprava z pochopitelných důvodů nereaguje na potřebu právně ukotvit postup vedoucí k aplikaci transplantátu stolice. V současné době lze léčivé přípravky připravovat pouze na základě lékařského předpisu pro jednotlivého pacienta, v souladu s Českým lékopisem nebo na základě technologického předpisu zpracovaného osobou oprávněnou k přípravě, pokud pro připravovaný léčivý přípravek není uveden příslušný článek v Českém lékopisu. Výše uvedený Doporučený postup fekální bakterioterapie dle názoru autorky nelze považovat za technologický předpis ve smyslu zákona o léčivech. Rovněž tak pokyn Státního ústavu pro kontrolu léčiv – VYR-26 verze 2 – Pokyny pro Správnou výrobní praxi při výrobě léčivých látek upravuje pouze dílčí problematiku v tak široké oblasti, jakou je transplantace stolice.

Závěr

Transplantace stolice je v ČR indikována u pacientů s rekurentním a závažným průběhem střevní infekce *Clostridioides difficile*. Pacient má těžce poškozenou střevní mikroflóru, tak po ukončení ATB terapie nemoc opět vzplane. Transplantace se proto podává jako prostředek k normalizaci střevní mikroflóry, což má zabránit dalším atakám nemoci. Jsou též poskytovatelé zdravotních služeb, kteří tuto léčebnou metodu nabízejí pacientům v rámci probíhajících výzkumných projektů, které byly posouzeny etickou komisí příslušného poskytovatele zdravotních služeb⁵⁶. Do budoucna lze očekávat rozvoj dárcovských bank, které se budou věnovat vyšetření dárců a přípravě aplikovatelného filtrátu. Toto je směr, kterým se ubírají pracoviště v Nizozemí, Norsku a zejména v USA⁵⁷.

Nejenom v České republice, ale i v rámci právní úpravy EU lze de lege ferenda očekávat nové právní úpravy reagující na nové výzvy v medicíně. V rámci EU se vedou odborné diskuze o právním zakotvení použití transplantace stolice, stejně tak o možnosti využití např. působení larev mouchy bzučivky zelené při léčbě bércových vředů, popálenin a dalších nekrotických či infikovaných ran či pijavic při hirudoterapii. Jsou to výzvy jistě nejenom medicínské, ale i právní.

49. US Food and Drug Administration: Guidance for industry: enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridium difficile* infection not responsive to standard therapies. – guidance vydaná v červenci 2013 a návrh guidance z března 2016.

50. K tomuto bližší čl. 57 odst. 1 Nařízení EP a Rady (ES) č. 726/2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky.

51. Centralizovaná registrace v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004.

52. Mihokovic N. EMA Experience and Perspective Regulatory challenges in the drug-food continuum. IMI Stakeholder Forum 2017. Microbiome forum, slide 14–15.

53. Doporučený postup fekální bakterioterapie pro léčbu rekurentní klostridiové kolitidy – doporučený postup Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně duben 2018. MUDr. J. Vejmelka při konzultaci doplňuje, že v ČR bylo provedeno více než 650 výkonů fekální bakterioterapie, pracoviště jsou známa na základě volné spolupráce v rámci sítě FMT_CZE, data jsou prezentována na každoročním sympoziu Klostridiový den.

54. Bližší úpravu nalezneme ve vyhl. č. 84/2008 Sb., o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky.

55. Konkrétně v ustanovení § 79 zákona o léčivech.

56. Příkladem tohoto poskytovatele je IKEM – informace získána na základě individuální konzultace.

57. OpenBiome dárcovská banka byla v USA založena v roce 2012.

Evropský a světový kongres o hypertenzi 2021

Ve dnech 11.–14. dubna 2021 byl uspořádán kongres Evropské hypertenziologické společnosti (ESH) a Mezinárodní společnosti pro hypertenzi (ISH), který měl být původně v Glasgow, ale z důvodu pandemie proběhl on-line.

V úvodní přednášce V. J. Dzau (USA) vyzval k boji proti arteriální hypertenzi všemi moderními technologickými prostředky a s důrazem na adherenci. Autor předpokládá, že hypertenze bude do r. 2040 leadrem rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění.

Blok přednášek s názvem „Potřebujeme beta-blokátory v léčení hypertenze?“ uvedl G. Mancia (Itálie). Beta-blokátory patří mezi základní léky, jsou indikovány u symptomatické anginy pectoris, při tachykardii, po srdečním infarktu, při srdečním selhávání a u mladých hypertoniců plánujících těhotenství. M. Schlaich (Austrálie) v impresivní přednášce zdůraznil vedoucí úlohu CNS v regulaci TK. U hypertoniců lze prokázat zvýšenou sympatickou aktivitu (m.j. pomocí mikroneurografie – MSNA). Zvýšená srdeční frekvence akceleruje endoteliální dysfunkci, arteriální tuhost a aterosklerózu, indukuje dysfunkci levé komory a srdeční selhávání. Klidová srdeční frekvence zvyšuje riziko kardiovaskulárních úmrtí, nejvíce náhlou smrt u mužů i žen. Kombinace zvýšené srdeční frekvence a zvýšeného tlaku jsou zvláště rizikové. Aplikace beta-blokátorů brání vzniku těchto patologických změn. Autor zmínil též nevýhody beta-blokády: metabolický vedlejší efekt (inzulinová rezistence) s neselektivními beta-blokátory, menší pokles centrálního TK s některými beta-blokátory a menší prevenci CMP (s atenololem v randomizovaných kontrolovaných studiích). Označil chyby v hypertenziologických guidelines: beta-blokátory jsou rozdílné a současná doporučení vedou k poddávkování této lékové skupiny. S. E. Kjeldsen (Norsko) hovořil o výhodné kombinaci bisoprololu a amlodipinu v léčení hypertenze. Fixní kombinace (singl pill) těchto látek vede k poklesu TK i zpomalení srdeční frekvence s lepší adherencí i perzistencí a dosažením cílových hodnot ve srovnání s volnou kombinací.

Absence nočního poklesu TK má značnou prognostickou hodnotu, silnější, než měření klinické, měření ve dne nebo 24 hod. měření TK. Čím hlubší je pokles nočního TK, tím menší je riziko mortality (Parati, G. H. Itálie). Riziko kardiovaskulární i celkové mortality má inverzní vztah k poklesu TK, největší je při vzestupu nočního TK. S těmito poznatky stoupá potřeba optimálního měření nočního tlaku. ABPM s měřením na paži má některé nevýhody: je drahé, není vždy k dispozici, je nepohodlné, může rušit spánek. Měření přístrojem Omron

HEM-96 01 T, který je připevněn na zápěstí, umožňuje méně invazivní noční měření (Sanner, B. Německo).

V rámci terapie primárního aldosteronismu byly zmíněny dva nové léky – finerenon (Doumas, M. UK) a esexerenon (Fumitoshi, M. Japonsko). Jde o moderní antagonisty mineralokortikoidních receptorů, které snižují systolický i diastolický TK, jsou selektivnější než eplerenon, nemají vedlejší účinky (gynekomastie, hyperkalemie). Ve vývoji jsou inhibitory aldosteron syntézy – CIN 17 a DP 13.

Byl představen nový lék ze skupiny centrálně působících antihypertenziv – firibastat (Laurant, S. Francie). Je to selektivní a specifický inhibitor aminopeptidázy A, brání produkci angiotensinu III v mozku. Kontroluje TK zvláště u nízkoreninových pacientů s vysokou koncentrací vazopresinu (Low Renin High Vasopressin – LRHV profile). Lék je perorální, je vhodný pro léčení rezistentní hypertenze.

O epidemiologii srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) hovořil T. Weber (Rakousko). HFpEF je nejčastější formou srdečního selhání, u osob nad 65 se vyskytuje v 70%. Její prevalence stoupá každým rokem o 10%, stoupá její kombinace s hypertenzí. Je častější u žen. Agabiti-Rosei (Itálie) popsal ventrikulo-vaskulární (arteriální) interakci, která spočívá ve vlivu arteriální tuhosti (způsobené věkem, hypertenzí, diabetem a nemocemi ledvin) na vznik koncentrické remodelace komory, fibrózy myokardu a dynamické poruchy relaxace. Při léčení hypertoniců s HFpEF jsou první volbou inhibitory ACE (Kasiakogias, A. Řecko), pokud není kontraindikace. Aplikace diuretik je nutná při kongesci. Spirolakton je indikován při rezistentní hypertenzi a k prevenci hospitalizací pro srdeční selhání, ze stejného důvodu lze podat ARNI (sacubitril-valsartan). Beta-blokátory mohou být kombinovány s jiným hlavním antihypertenzivem, zvláště u těch pacientů, kde jsou jiné kardiální indikace. V budoucnu mohou být slibné látky, ovlivňující tuhost velkých tepen a bránící vzniku fibrózy myokardu.

Elektronické cigarety – nová epidemie? Pod tímto názvem proběhly přednášky o kouření E-cigaret – vapování. Bauld, L. (UK) popsal vliv nikotinu na kardiovaskulární systém: zvyšuje srdeční frekvenci, kontraktilitu myokardu a koronární a kožní vazokonstrikci. Mortalita na kouření je způsobena ze 48% nemocemi kardiovaskulárního ústrojí, z 18% chorobami plicními a nádory z 33%. Při kouření je vdechována řada škodlivých látek, které působí endoteliální dysfunkci, zvyšují arteriální tuhost a rychlost pulzové vlny (PWV). Kuřáci kouří nikotin, ale umírají na dehet! S délkou kouření se tyto účinky zvyšují. Riziko vzniku infarktu myokardu je při vapování menší než při kouření cigaret. Vapování

s nikotinem i bez nikotinu způsobuje ve srovnání s kontrolní skupinou (SHAM metoda – klamavá) konstriktci dýchacích cest a snížení arteriální tenze kyslíku (Chaumont, M. Belgie). O krátkodobém vapování je již řada poznatků, ale o dlouhém užívání jsou data neznámá. Každopádně lze říci, že E-cigarety jsou méně škodlivé, ale ne neutrální!

Fibromuskulární dysplazie je zesílení arteriální stěny způsobené fibrózou, vedoucí ke stenózám. Postiženy jsou především renální tepny, méně často řečiště cerebrovaskulární a koronární (Persu, A. Belgie). Vzhledem k častému výskytu u žen ve středním věku je nutný skrínink hypertonicke před otěhotněním. Komplikací jsou disekce, infarkty a tortuozita tepen. V léčení se uplatňuje kromě ovlivnění hypertenze protidestičková léčba, PTR angioplastika, ev. implantace stentu (Adlam, D. UK).

Svalová síla je prediktorem budoucích kardiovaskulárních onemocnění (Lopez-Jaramillo, P. Kolumbie). Menší hodnoty zjištěné hand-gripem (síla stisku ruky) a menší obvod zápěstí předpovídají vývoj metabolického syndromu a kardiovaskulárních onemocnění (nejmenší hodnoty byly naměřeny v Pakistanu, největší ve Švédsku – v souvislosti se socio-ekonomickým statusem). Sarkopenie jsou progresivní a generalizované poruchy kosterního svalstva, které jsou spojeny s vedlejšími následky, jako jsou pády, fraktury, fyzickou neschopností, infarkty myokardu, CMP, nádory, pneumonií (Borghetti, C. Itálie). Faktory, ovlivňující kvantitu a kvalitu svalstva, jsou věk, choroby, inaktivita a malnutrice. Jednou ze známek poklesu svalové síly je pomalá chůze (slow gait speed). Sarkopenická obezita, jejímž základním mechanismem je inzulinová rezistence, je spojena s kardiovaskulárními chorobami, diabetem mellitem 2. typu a s nealkoholickým tukovým onemocněním jater. Prevence sarkopenie spočívá ve správné výživě (proteiny), tělesném cvičení, ve stáří s udržení svalové hmoty.

V rámci nefarmakologického léčení hypertenze byly uvedeny přednášky o stimulaci baroreflexu. Stimulací klesá sympatická aktivita, srdeční frekvence i krevní tlak (Leeuw, P. W. Holandsko). Elektrické impulzy jsou lokalizovány do oblastí karotických siní, existuje tzv. baropacing a barostenting, v unilaterální nebo bilaterální aplikaci. Současné přístroje umožňují dosáhnout TK pod 140 mmHg systoly u 50% pacientů. Metoda je indikovaná pro těžké a rezistentní hypertony, u nichž nebylo farmakologicky dosaženo cílových hodnot. Z kandidátů výkonu je nutno vyloučit pacienty se sekundární hypertenzí, metoda je méně efektivní u izolované systolické hypertenze.

Ačkoli katérová ablace renálních tepen (RDN) byla vyloučena z rutinního užití v léčení hypertenze, objevují se na kongresech stále práce obhajující tuto metodu. Arteriální hypertenze má ve světě na svědomí 19,2% všech úmrtí, adherence při léčení medikamenty je pouze 20–70% (Tsioufis, C. Řecko). Bylo zdůrazněno, že správná lokalizace ablace v periférii renální tepny a jejích větví s pomocí spirálního multiektorového ablačního systému a ev. užitím endovaskulárního ultrazvuku umožňuje dosáhnout dostatečně silný a dlouhý antihypertenzní účinek. Prezentované studie Spyral HTN on-MED a off-MED tyto předpoklady splňují (Schmieder R. E, Německo, Schlaich, S. Austrálie). RDN je podle autorů lepší variantou pro pacienty se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (věk, fibrilace síní, chronické onemocnění ledvin, diabetes), než postupné zvyšování medikace. Výhodou je nezávislost metody na chování pacienta.

Na závěr kongresu A. F. Dominiczak (UK) konstatovala, že za daných podmínek byl kongres velmi úspěšný. C. Tsioufis (Řecko) pozval posluchače na příští kongres ESH do Athén v r. 2022 a Japonce Hiroshi Itoh na kongres ISH do Kjóta v říjnu téhož roku, který proběhne se sloganem „The Wisdom for Conquering Hypertension“.

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2021

4

- Hlavní téma – biologická léčba ve vnitřním lékařství
- Význam a úspěšnost léčby hypertenze nejen u pacientů s diabetem mellitus 2. typu
- Obrovskobuněčná arteriitida: kontroverzní otázky
- Konsenzus České pneumologické společnosti k diagnostice a léčbě CHOPN
- Thymom – onemocnění mnoha tváří

▼
VYJDE
V ČERVNU

Vnitřní lékařství

Ročník 67, 2021, číslo E-3

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Vrblík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Česka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD.,
MPH, doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA,
prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz
tel.: +420 734 567 855

**Vydavatel nenes odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat.**

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2021
je 1040 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2021 je 9,50 €. Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

Citační zkratka: Vnitř Léč.

Časopis je indexován v:

EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz